



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Nutzenbewertung von AM mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
SGB V**

Aliskiren/Amlodipin

Vom 3. Mai 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	8
4.	Beschluss	11
5.	Anhang	17
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B.	Bewertungsverfahren.....	22
1.	Bewertungsgrundlagen.....	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2	Nutzenbewertung.....	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	34
5.2	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	48
5.3	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	51
D.	Anlagen	59
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	59
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 14. November 2011 das abschließende Dossier für die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Gemäß 5. Kap. § 2 Abs. 1 S.3 VerfO ist der Begriff der „neuen Wirkstoffkombination“ im Sinne einer speziellen Regelung legal definiert. Danach gelten auch Arzneimittel mit fixen Kombinationen als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff enthalten. Dies ist bei Rasilamlo® unstrittig der Fall. Für den in Rasilamlo® enthaltenen Wirkstoff Aliskiren besteht gegenwärtig noch Unterlagenschutz, sodass die in dem Arzneimittel Rasilamlo® enthaltene fixe Wirkstoffkombination gem. 5.Kap. § 2 Abs. 1 Satz 3 VerfO als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Sinne des Satzes 1 dieser Regelung anzusehen ist. Dem stehen die Regelungen in § 3 Nr.1 AM-NutzenV bzw. 5. Kap. § 1 Nr.1 VerfO nicht entgegen. Nach diesen Regelungen wird die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 und 6 SGB V durchgeführt für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird. In Einklang mit dem vorstehend erläuterten Bedeutungsgehalt des in 5.Kap. § 2 Abs.1 Satz 3 VerfO legal definierten Begriffs „neue Wirkstoffkombination“ ist der in § 1 Nr.1 VerfO verwendete Begriff „neue Wirkstoffkombination“ dahingehend auszulegen, dass von dem sachgegenständlichen Geltungsbereich der obligatorischen Nutzenbewertung Wirkstoffkombinationen erfasst werden, sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff im Sinne des § 2 Abs.1 Satz 1 und 2 VerfO enthalten und diese Kombinationen erstmals nach dem 1. Januar 2011 in Verkehr gebracht werden. Beide Voraussetzungen treffen auf die in Rasilamlo® enthaltene Wirkstoffkombination zu. Der mit dem Wort „sofern“ eingeleitete Halbsatz in § 1 Nr.1 VerfO stellt in diesem Zusammenhang lediglich klar, dass eine Nutzenbewertung in der Regel nur für das erste Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff bzw. neuen Wirkstoffkombination durchgeführt wird. Diese Nutzenbewertung soll als Grundlage für Vereinbarungen nach § 130b SGB V auch für weitere Arzneimittel, die mit diesem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination in den Verkehr gebracht werden, herangezogen werden. Ein Inverkehrbringen von weiteren Arzneimitteln mit diesem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombinationen etwa mit neuer Packungsgröße, Darreichungsform oder Wirkstärke führt damit nicht zwangsläufig zu einer obligatorischen Nutzenbewertung.

Rasilamlo® ist seit dem 01. April 2012 nicht mehr in der Lauertaxe gelistet. Die Marktrücknahme von Rasilamlo® führt indes nicht dazu, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für die Durchführung der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 1 SGB V nachträglich entfallen sind. Nach § 3 Nr.1 der AM-NutzenV erfolgt die Nutzenbewertung für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird. Das Fertigarzneimittel Rasilamlo® mit der neuen Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin verfügt über eine zentrale Zulassung der EMA und durch den Eintrag in die Lauertaxe wurde es am 15. Mai 2011 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO G-BA erstmals in Deutschland in Verkehr gebracht. Ausgehend hiervon ist das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Rasilamlo® zum 15. Mai 2011 rechtswirksam eingeleitet und durchgeführt worden. Der Umstand, dass Rasilamlo® nicht mehr in der Lauertaxe geführt wird, ändert hieran nichts. Denn aufgrund der weiterhin gültigen zentralen Zulassung bleibt Rasilamlo® verkehrs- und erstattungsfähig i.S.d. § 35a Abs.1 S.1 SGB V.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin zur Behandlung der essenziellen Hypertonie ist die Kombinationstherapie aus einem

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- einem Kalziumkanalantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin).

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Laut Fachinformation ist Rasilamlo® zugelassen „[...] zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“¹ Für die Behandlung der Hypertonie steht grundsätzlich eine große Anzahl von Arzneimitteln mehrerer Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Wirkweisen zur Verfügung. Als Mittel der ersten Wahl werden vorrangig Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Antagonisten, Diuretika, Betarezeptorenblocker und Kalziumkanalantagonisten sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie empfohlen. Der Einsatz bestimmter Antihypertonika ist durch das Anwendungsgebiet von Rasilamlo® nicht ausgeschlossen. Die Fixkombination Aliskiren/Amlodipin enthält einen Wirkstoff aus der Klasse der Kalziumkanalantagonisten (Amlodipin) und mit Aliskiren einen Wirkstoff, der auf das

¹ Fachinformation Rasilamlo® April 2011

Renin-Angiotensin-System wirkt. Dieses System zur Regulation des Blutdrucks ist auch Angriffspunkt der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten. Folglich wurde die Auswahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffklassen für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Kalziumkanalantagonisten und die gegenüber den Angiotensin-II-Antagonisten wirtschaftlicheren ACE – Hemmer eingeschränkt. Sowohl die ACE-Hemmer Lisinopril, Ramipril und Enalapril als auch die Kalziumkanalantagonisten Amlodipin und Nitrendipin sind für das Anwendungsgebiet der Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten in der Mono- und Kombinationstherapie zugelassen. Demnach ist das Anwendungsgebiet von Rasilamlo[®] von den Zulassungen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe umfasst.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Bei der Auswahl der Vergleichstherapie wurden die Beschlüsse und Empfehlungen des G-BA für die Behandlung der Hypertonie berücksichtigt. Für Antihypertonika ist insbesondere der Therapiehinweis zu Aliskiren (Beschluss vom 17.12.2009) einzubeziehen. In dem Therapiehinweis wird ausgeführt, dass eine Überlegenheit von Aliskiren hinsichtlich der Blutdrucksenkung nicht belegt ist „[...] und der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten, beobachtet wurde, vergleichbar war. [...] Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt.“ Zudem sei noch nicht nachgewiesen, dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren im Vergleich zu einer Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie dieser eine bessere Blutdrucksenkung bewirken. Aliskiren wird als mögliche Therapieoption in den Fällen eingeräumt, „[...] bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist. [...]“ Der Therapiehinweis unterstreicht, dass zur zweckmäßigen Therapie der essenziellen Hypertonie regelhaft andere Antihypertensiva Aliskiren vorzuziehen sind. Ein patientenrelevanter (Zusatz-) Nutzen für Aliskiren wird durch den Therapiehinweis nicht bestätigt. Deshalb kommt der Wirkstoff Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ACE-Hemmer und Kalziumkanalantagonisten zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zum als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoff Aliskiren fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Unter den in Deutschland zur Verfügung stehenden ACE-Hemmern und Kalziumkanalantagonisten ist ein Vorteil eines einzelnen Wirkstoffes der jeweiligen Klasse nicht belegt. (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Sofern unter Zugrundelegung der oben genannten Maßstäbe mehrere Therapieoptionen bestehen, sind Aspekte des Wirtschaftlichkeitsgebotes zu berücksichtigen, wobei die Arzneimittelrichtlinie und damit auch explizit die darin enthaltenen Therapiehinweise in Betracht zu ziehen. Für den Wirkstoff Aliskiren werden in einem bestehenden Therapiehinweis Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise gegeben, während die Wirkstoffe der ACE-Hemmer und Kalziumkanalantagonisten Festbetragsgruppen zugeordnet sind, sodass die Therapie mit diesen Wirkstoffen darüber hinaus wirtschaftlich ist und alle Vertreter der entsprechenden Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen wären. Zu den am häufigsten verordneten ACE-Hemmern zählen Ramipril, Lisinopril und Enalapril auf die zusammen im Jahr 2010 95% der verordneten DDD (Defined Daily Dose) entfielen. Unter den Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps machen die Wirkstoffe Amlodipin und Nitrendipin etwa 83 % des Verordnungsvolumens bezogen auf die verordneten DDD im Jahr 2010 (aus

Arzneiverordnungs-Report 2011²). Somit können die ACE-Hemmer Lisinopril, Ramipril oder Enalapril und die Kalziumkanalantagonisten Amlodipin oder Nitrendipin als in der praktischen Anwendung bewährte Therapien angesehen werden und stehen deshalb gleichrangig in den entsprechenden Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer bzw. der Kalziumkanalantagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Auswahl.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aliskiren/ Amlodipin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Aliskiren/ Amlodipin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Aliskiren/ Amlodipin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aliskiren/ Amlodipin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kapitel § 9 Abs.2 Verfo, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich der Fixkombination von Aliskiren/Amlodipin gegen die freie Kombination Aliskiren und Amlodipin ausgerichtet.

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Beratungsgespräch am 04. Juli 2011 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt. Er wurde darüber hinaus nach Einreichung des Dossiers zur formalen Vollständigkeitsprüfung mit Schreiben vom 7. November 2011 darauf hingewiesen, dass außerhalb der Prüfung auf formale Vollständigkeit festgestellt wurde, dass im vorgelegten Dossier die vom G-BA bestimmte

² Schwabe/Paffrath (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare; Springer-Verlag 2011; 1.121 S.; 81

und im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend nicht berücksichtigt wurde.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5. Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde, da der pharmazeutische Unternehmer zur Berechnung der Zielpopulation nicht vom Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin ausgeht, sondern die

Zielpopulation definiert als die Patienten, die dem Therapiehinweis für Aliskiren entsprechend behandelt werden. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Deshalb werden dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Amlodipin, Nitrendipin; Enalapril, Lisinopril und Ramipril jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein könnte.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

3. Verfahrensablauf

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin ist der 15. Mai 2011. Der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma GmbH, hat am 6. Mai 2011 ein vorläufiges Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 6. Mai 2011 eingereichten Dossiers fand am 3. August 2011 statt.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 18. Mai 2011, eingegangen am 19. Mai 2011, eine Beratung nach § 8, zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. Juli 2011 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer am 25. Oktober 2011 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2011 das abschließende Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2012 übermittelt, am 15. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 07. März 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 20. März 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Juni 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	16. Juni 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. März 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. März 2012 17. April 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Mai 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 03. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aliskiren/ Amlodipin

Vom 3. Mai 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Mai 2012 (BAnz AT 1.06.2012 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin wie folgt ergänzt:**

Aliskiren / Amlodipin

Beschluss vom: 3. Mai 2012

In Kraft getreten am: 3. Mai 2012

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Rasilamlo® ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus einem

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- einem Kalziumkanalantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus einem Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und einem Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 156 600 – 565 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aliskiren/ Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lisinopril + Amlodipin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lisinopril + Nitrendipin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ramipril + Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ramipril + Nitrendipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Enalapril + Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Enalapril + Nitrendipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aliskiren/ Amlodipin	150/ 5 300/ 10	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lisinopril ²	5 - 40	100	365 - 730
Amlodipin	5 - 10	100	365
Lisinopril ²	5 - 40	100	365 - 730
Nitrendipin ³	20 - 40	100	365 - 730
Ramipril + Amlodipin	2,5 -10 5 - 10	100 100	365 365
Ramipril + Nitrendipin ³	2,5 -10 20 - 40	100 100	365 365 - 730
Enalapril + Amlodipin	5 - 40 5 - 10	100 100	365 365
Enalapril + Nitrendipin ³	5 - 40 20 - 40	100 100	365 365 - 730

¹ jeweils größte Packung² wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 5 - 40 mg/Tag³ wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 20 - 40 mg/TagKosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aliskiren/ Amlodipin	126,01 € - 148,24 €	109,7 € - 128,76 € [2,05 € ³ ; 14,62 € - 17,43 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lisinopril ^{2;5} + Amlodipin ²	13,26 € - 16,05 € 15,33 € - 17,33 €	10,99 € - 13,56 € [2,05 € ³ ; 0,22 € - 0,44 € ⁴] 12,90 € - 14,74 € [2,05 € ³ ; 0,38 € - 0,54 € ⁴]
Lisinopril ^{2;5} + Nitrendipin ^{2;6}	13,26 € - 16,05 € 16,51 €	10,99 € - 13,56 € [2,05 € ³ ; 0,22 € - 0,44 € ⁴] 13,98 € [2,05 € ³ ; 0,48 € ⁴]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ramipril ² + Amlodipin ²	12,90 € - 15,10 € 15,33 € - 17,33 €	10,66 € - 12,69 € [2,05 € ³ ; 0,19 € - 0,36 € ⁴] 12,90 € - 14,74 € [2,05 € ³ ; 0,38 € - 0,54 € ⁴]
Ramipril ² + Nitrendipin ^{2; 6}	12,90 € - 15,10 € 16,51 €	10,66 € - 12,69 € [2,05 € ³ ; 0,19 € - 0,36 € ⁴] 13,98 € [2,05 € ³ ; 0,48 € ⁴]
Enalapril ² + Amlodipin ²	13,26 € - 18,71 € 15,33 € - 17,33 €	10,99 € - 16,01 € [2,05 € ³ ; 0,22 € - 0,65 € ⁴] 12,90 € - 14,74 € [2,05 € ³ ; 0,38 € - 0,54 € ⁴]
Enalapril ² + Nitrendipin ^{2; 6}	13,26 € - 18,71 € 16,51 €	10,99 € - 16,01 € [2,05 € ³ ; 0,22 € - 0,65 € ⁴] 13,98 € [2,05 € ³ ; 0,48 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

⁵ Wirkstärken 5 mg - 20 mg,

⁶ Wirkstärke 20 mg,

Stand Lauer 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aliskiren/ Amlodipin	408,58 € - 479,57 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lisinopril + Amlodipin	40,11 € - 98,99 € 47,09 € - 53,80 €	87,20 € - 152,79 €
Lisinopril + Nitrendipin	40,11 € - 98,99 € 51,03 € - 102,05 €	91,14 € - 201,04 €
Ramipril + Amlodipin	38,91 € - 46,32 € 47,09 € - 53,80 €	86,00 € - 100,12 €
Ramipril + Nitrendipin	38,91 € - 46,32 € 51,03 € - 102,05 €	89,94 € - 148,37 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Enalapril + Amlodipin	40,11 € - 58,44 € 47,09 € - 53,80 €	87,20 € - 112,24 €
Enalapril + Nitrendipin	40,11 € - 58,44 € 51,03 € - 102,05 €	91,14 € - 160,49 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Mai 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Aliskiren/Amlodipin**

Vom 3. Mai 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Mai 2012 (BAnz AT 01.06.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin wie folgt ergänzt:
Aliskiren/Amlodipin

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Rasilamlo® ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus einem

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril)
- und

- einem Kalziumkanalantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus einem Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und einem Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 156 600 – 565 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aliskiren/Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lisinopril +	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lisinopril +	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nitrendipin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ramipril +	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ramipril +	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nitrendipin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Enalapril +	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Amlodipin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Enalapril +	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nitrendipin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aliskiren/Amlodipin	150/5 300/10	98	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lisinopril ²	5 – 40	100	365 – 730
Amlodipin	5 – 10	100	365
Lisinopril ²	5 – 40	100	365 – 730
Nitrendipin ³	20 – 40	100	365 – 730
Ramipril +	2,5 – 10	100	365
Amlodipin	5 – 10	100	365
Ramipril +	2,5 – 10	100	365
Nitrendipin ³	20 – 40	100	365 – 730
Enalapril +	5 – 40	100	365
Amlodipin	5 – 10	100	365
Enalapril +	5 – 40	100	365
Nitrendipin ³	20 – 40	100	365 – 730

¹ jeweils größte Packung

² wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 5 – 40 mg/Tag

³ wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 20 – 40 mg/Tag

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aliskiren/Amlodipin	126,01 € – 148,24 €	109,7 € – 128,76 € [2,05 € ³ ; 14,62 € – 17,43 € ⁴]



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lisinopril ^{2,5} + Amlodipin ²	13,26 € – 16,05 €	10,99 € – 13,56 € [2,05 € ³ ; 0,22 € – 0,44 € ⁴]
Lisinopril ^{2,5} + Nitrendipin ^{2,6}	13,26 € – 16,05 €	10,99 € – 13,56 € [2,05 € ³ ; 0,22 € – 0,44 € ⁴]
Ramipril ² + Amlodipin ²	12,90 € – 15,10 €	10,66 € – 12,69 € [2,05 € ³ ; 0,19 € – 0,36 € ⁴]
Ramipril ² + Nitrendipin ^{2,6}	12,90 € – 15,10 €	10,66 € – 12,69 € [2,05 € ³ ; 0,19 € – 0,36 € ⁴]
Enalapril ² + Amlodipin ²	13,26 € – 18,71 €	10,99 € – 16,01 € [2,05 € ³ ; 0,22 € – 0,65 € ⁴]
Enalapril ² + Nitrendipin ^{2,6}	13,26 € – 18,71 €	10,99 € – 16,01 € [2,05 € ³ ; 0,22 € – 0,65 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

⁵ Wirkstärken 5 mg – 20 mg

⁶ Wirkstärke 20 mg

Stand Lauer 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aliskiren/Amlodipin	408,58 € – 479,57 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lisinopril + Amlodipin	40,11 € – 98,99 €	87,20 € – 152,79 €
Lisinopril + Nitrendipin	40,11 € – 98,99 €	91,14 € – 201,04 €
Ramipril + Amlodipin	38,91 € – 46,32 €	86,00 € – 100,12 €
Ramipril + Nitrendipin	38,91 € – 46,32 €	89,94 € – 148,37 €
Enalapril + Amlodipin	40,11 € – 58,44 €	87,20 € – 112,24 €
Enalapril + Nitrendipin	40,11 € – 58,44 €	91,14 € – 160,49 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Mai 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Aliskiren/Amlodipin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo®) gemäß Fachinformation:

Rasilamlo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffklassen und Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer)

- Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Trandolapril, Spirapril, Moexipril

Angiotensin-II-Antagonisten

- Losartan, Eprosartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Olmesartan medoxomil

Renin-Inhibitoren

- Aliskiren

Kalziumkanalblocker

- Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Nilvadipin, Manidipin, Lercanidipin
- Verapamil, Gallopamil, Diltiazem

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (Betablocker)

- Selektiv: Metoprolol, Atenolol, Acebutolol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Nebivolol, Talinolol,
- Nichtselektiv: Oxprenolol, Pindolol, Propranolol, Carteolol, Penbutolol

Diuretika

- Hydrochlorothiazid,
- Chlortalidon, Xipamid, Indapamid
- Furosemid, Piretanid, Torasemid

- Kombinationen mit Amilorid oder Triamteren

Alpha₁-Rezeptorenblocker

- Doxazosin, Prazosin, Urapidil, Bunazosin

Vasodilatoren

- Minoxidil, Dihydralazin

Zentral angreifende Antihypertonika:

- Methyldopa, Reserpin-Kombinationen, Clonidin, Moxonidin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus wurde für die Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin zur Behandlung der essenziellen Hypertonie ist die Kombinationstherapie aus einem

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril)
- und
- einem Kalziumkanalantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (1) Laut Fachinformation ist Rasilamlo® zugelassen „[...] zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin

allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“ Für die Behandlung der Hypertonie steht grundsätzlich eine große Anzahl von Arzneimitteln mehrerer Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Wirkweisen zur Verfügung. Als Mittel der ersten Wahl werden vorrangig Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Antagonisten, Diuretika, Betarezeptorenblocker und Kalziumkanalantagonisten sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie empfohlen. Der Einsatz bestimmter Antihypertonika ist durch das Anwendungsgebiet von Rasilamlo® nicht ausgeschlossen. Die Fixkombination Aliskiren/Amlodipin enthält einen Wirkstoff aus der Klasse der Kalziumkanalantagonisten (Amlodipin) und mit Aliskiren einen Wirkstoff, der auf das Renin-Angiotensin-System wirkt. Dieses System zur Regulation des Blutdrucks ist auch Angriffspunkt der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten. Folglich wurde die Auswahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffklassen für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Kalziumkanalantagonisten und die gegenüber den Angiotensin-II-Antagonisten wirtschaftlicheren ACE – Hemmer eingeschränkt. Sowohl die ACE-Hemmer Lisinopril, Ramipril und Enalapril als auch die Kalziumkanalantagonisten Amlodipin und Nitrendipin sind für das Anwendungsgebiet der Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten in der Mono- und Kombinationstherapie zugelassen. Demnach ist das Anwendungsgebiet von Rasilamlo® von den Zulassungen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe umfasst.

- (2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- (3) Bei der Auswahl der Vergleichstherapie wurden die Beschlüsse und Empfehlungen des G-BA für die Behandlung der Hypertonie berücksichtigt. Für Antihypertonika ist insbesondere der Therapiehinweis zu Aliskiren (Beschluss vom 17.12.2009) einzubeziehen. In dem Therapiehinweis wird ausgeführt, dass eine Überlegenheit von Aliskiren hinsichtlich der Blutdrucksenkung nicht belegt ist „[...] und der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten, beobachtet wurde, vergleichbar war. [...] Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt.“ Zudem sei noch nicht nachgewiesen dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren im Vergleich zu einer Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie dieser eine bessere Blutdrucksenkung bewirken. Aliskiren wird als mögliche Therapieoption in den Fällen eingeräumt, „[...] bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist. [...]“ Der Therapiehinweis unterstreicht, dass zur zweckmäßigen Therapie der essenziellen Hypertonie regelhaft andere Antihypertensiva Aliskiren vorzuziehen sind. Ein patientenrelevanter (Zusatz-) Nutzen für Aliskiren wird durch den Therapiehinweis nicht bestätigt. Deshalb kommt der Wirkstoff Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- (4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ACE-Hemmer und Kalziumkanalantagonisten zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zum als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoff Aliskiren fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Unter den in Deutschland zur Verfügung stehenden ACE-Hemmern und Kalziumkanalantagonisten ist ein Vorteil eines einzelnen Wirkstoffes der jeweiligen Klasse nicht belegt. Unter den in Deutschland zur Verfügung stehenden ACE-Hemmern und Kalziumkanalantagonisten ist ein Vorteil eines einzelnen Wirkstoffes der jeweiligen Klasse nicht belegt.
- (5) Sofern unter Zugrundelegung der oben genannten Maßstäbe mehrere Therapieoptionen bestehen, sind Aspekte des Wirtschaftlichkeitsgebotes zu berücksichtigen, wobei die

Arzneimittelrichtlinie und damit auch explizit die darin enthaltenen Therapiehinweise in Betracht zu ziehen. Für den Wirkstoff Aliskiren werden in einem bestehenden Therapiehinweis Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise gegeben, während die Wirkstoffe der ACE-Hemmer und Kalziumkanalantagonisten Festbetragsgruppen zugeordnet sind, sodass die Therapie mit diesen Wirkstoffen darüber hinaus wirtschaftlich ist und alle Vertreter der entsprechenden Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen wären. Zu den am häufigsten verordneten ACE-Hemmern zählen Ramipril, Lisinopril und Enalapril auf die zusammen im Jahr 2010 95% der verordneten DDD (Defined Daily Dose) entfielen. Unter den Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps machen die Wirkstoffe Amlodipin und Nitrendipin etwa 83 % des Verordnungsvolumens bezogen auf die verordneten DDD im Jahr 2010 (aus Arzneiverordnungs-Report 2011). Somit können die ACE-Hemmer Lisinopril, Ramipril oder Enalapril und die Kalziumkanalantagonisten Amlodipin oder Nitrendipin als in der praktischen Anwendung bewährte Therapien angesehen werden und stehen deshalb gleichrangig in den entsprechenden Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer bzw. der Kalziumkanalantagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Auswahl.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung von Aliskiren/ Amlodipin zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin zur Behandlung der essenziellen Hypertonie ist die Kombinationstherapie aus einem

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und
- einem Kalziumkanalantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus einem Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und einem Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps (Amlodipin oder Nitrendipin): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Aliskiren/ Amlodipin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Aliskiren/ Amlodipin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aliskiren/ Amlodipin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5. Kapitel § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind.

Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich der Fixkombination von Aliskiren/Amlodipin gegen die freie Kombination Aliskiren und Amlodipin ausgerichtet.

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Beratungsgespräch am 04. Juli 2011 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt. Er wurde darüber hinaus nach Einreichung des Dossiers zur formalen Vollständigkeitsprüfung mit Schreiben vom 7. November 2011 darauf hingewiesen, dass außerhalb der Prüfung auf formale Vollständigkeit festgestellt wurde, dass im vorgelegten Dossier die vom G-BA bestimmte und im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend nicht berücksichtigt wurde.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 Verfo, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5. Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 156 600 – 565 900 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde, da der pharmazeutische Unternehmer zur Berechnung der Zielpopulation nicht vom Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin ausgeht, sondern die Zielpopulation definiert als die Patienten, die dem Therapiehinweis für Aliskiren entsprechend behandelt werden. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Deshalb werden dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4 Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Amlodipin, Nitrendipin; Enalapril, Lisinopril und Ramipril jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein könnte.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Aliskiren/Amlodipin

Steckbrief

- Wirkstoff: Aliskiren/Amlodipin
- Handelsname: Rasilamlo®
- Therapeutisches Gebiet: essenzielle Hypertonie
- Pharmazeutischer Unternehmer: Novartis Pharma GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 15.05.2011
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 15.02.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2012
- Beschlussfassung: Anfang Mai 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-05-15-D-007)

- [Modul 1 \(1,1 MB\)](#)
- [Modul 2 \(380,6 kB\)](#)
- [Modul 3 \(1,0 MB\)](#)
- [Modul 4 \(5,7 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2012 veröffentlicht:

- [IQWiG Nutzenbewertung \(209,5 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2012
- Mündliche Anhörung: 20.03.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Aliskiren/Amlodipin - 2011-05-15-D-007*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/4/>

15.02.2012

- [Anlage III Word \(135,0 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aliskiren/Amlodipin - 2011-05-15-D-007*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 20.03.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.03.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 15.02.12 [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 20.03.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin**

Stand: 13.03.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - **Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
 - **Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	02.03.2012
Novartis Pharma GmbH	07.03.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V	07.03.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Daiichi Sankyo	Hr. Dr. Haes Hr. Dr. Höhne	02.03.2012
Novartis	Hr. Dr. Sauer Hr. Dr. Klatt Fr. Dr. Zierenberg Hr. Wasmuth	12.03.2012
vfa	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios	07.03.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Aliskiren + Amlodipin/ Rasilamlo®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 15.02.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 120) zur Dossierbewertung von Aliskiren/Amlodipin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu allgemeinen und spezifischen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seinem Bericht zur Nutzenbewertung nach § 35a SBG V zu dem Schluss, dass es unter der Therapie mit Aliskiren/Amlodipin keine Patientengruppe gibt, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist. Dieses Ergebnis resultiert aus der Abweichung von der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie für Aliskiren/Amlodipin. Die Begründung zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pharmazeutischen Unternehmers, die im Dossier und in dieser Stellungnahme ausführlich dargestellt ist, fußt auf der Zulassung und dem für Aliskiren geltenden Therapiehinweis. Hiernach sind drei Subpopulationen zu unterscheiden: Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin (Population 1) oder Aliskiren (Population 2) allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann und erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Aliskiren unter Beachtung des Therapiehinweises behandelt werden, weil Behandlungsoptionen aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft sind, deren Blutdruck aber mit Aliskiren allein nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann (Population 3). Nur für die Population 3 beansprucht die Novartis Pharma GmbH einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung</p> <p>a: Rasilamlo ist ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff im Sinne von § 2 Abs.1 AM-NutzenV (=§ 2 Abs.1 Kap.5 VerfO GBA). Nach § 2 Abs.1 S.3 Kap.5 VerfO GBA gelten auch Arzneimittel mit fixen Kombinationen aus Wirkstoffen als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, „sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff enthalten“. Für den in Rasilamlo enthaltenen Wirkstoff Aliskiren besteht gegenwärtig noch</p>	<p>Der Einwand erweist sich bei näherer Betrachtung als unbegründet. Die vom pU vertretene Auslegung lässt sich weder mit dem Wortlaut noch mit dem Sinn und Zweck der Regelung in § 3 Nr.1 AM-NutzenV in Einklang bringen. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist die Regelung in 5. Kap. § 2 Abs. 1 S.3 VerfO, die im Sinne einer speziellen Regelung den Begriff der „neuen Wirkstoffkombination“ legal definiert. Danach gelten auch Arzneimittel mit fixen Kombinationen als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterlagenschutz, sodass es gem. § 2 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV als Arzneimittel mit neuem Wirkstoff gilt.</p> <p>b: Aus dieser Klassifizierung als Arzneimittel mit neuem Wirkstoff folgt indessen nicht automatisch, dass eine frühe Nutzenbewertung durchzuführen ist. Gemäß § 3 Nr.1 AM-NutzenV (§ 1 Abs. 2 Nr.1 Kap.5 Verfo GBA) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 und 6 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt,</p> <p><i>„die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird“.</i></p> <p>Rasilamlo wurde nach dem 01.01.2011 erstmals in den Verkehr gebracht. Es unterliegt mithin der obligatorischen Nutzenbewertung, <i>„sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht“</i> wurde.</p> <p>Die Formulierung <i>„mit diesem Wirkstoff“</i> nimmt Bezug auf den „neuen Wirkstoff“, bei fixen Kombinationen von Wirkstoffen auf denjenigen Wirkstoff, für den Unterlagenschutz besteht. Dies ist bei Rasilamlo der Wirkstoff Aliskiren.</p> <p>Ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Aliskiren wurde von der Novartis Pharma GmbH in Deutschland bereits in dem Fertigarzneimittel Rasilez im Jahr 2007 in den Verkehr gebracht.</p> <p><i>Es entspricht dem Regelungsansatz von § 3 AM-NutzenV (=§ 1 Abs. 2 Kap. 5 Verfo GBA), Wirkstoffe des Bestandsmarktes – wie Aliskiren – nur unter den Bedingungen der Bestandsmarkt-Nutzenbewertung in die frühe Nutzenbewertung einzubeziehen; so unterfiele z.B. ein neues Aliskiren-Produkt, das im Jahr 2012 in den Markt eingeführt wird,</i></p>	<p>enthalten. Dies ist bei Rasilamlo unstreitig der Fall. Für den in Rasilamlo enthaltenen Wirkstoff Aliskiren besteht gegenwärtig noch Unterlagenschutz, sodass die in dem Arzneimittel Rasilamlo enthaltene fixe Wirkstoffkombination gem. 5.Kap. § 2 Abs. 1 Satz 3 Verfo als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Sinne des Satzes 1 dieser Regelung anzusehen ist. Dem stehen die Regelungen in § 3 Nr.1 AM-NutzenV bzw. 5. Kap. § 1 Nr.1 Verfo nicht entgegen. Nach diesen Regelungen wird die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 und 6 SGB V durchgeführt für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird. In Einklang mit dem vorstehend erläuterten Bedeutungsgehalt des in 5.Kap. § 2 Abs.1 Satz 3 Verfo legal definierten Begriffs „neue Wirkstoffkombination“ ist der in § 1 Nr.1 Verfo verwendete Begriff „neue Wirkstoffkombination“ dahingehend auszulegen, dass von dem sachgegenständlichen Geltungsbereich der obligatorischen Nutzenbewertung Wirkstoffkombinationen erfaßt werden, sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff im Sinne des § 2 Abs.1 Satz 1 und 2 Verfo enthalten und diese Kombinationen erstmals nach dem 1. Januar 2011 in Verkehr gebracht werden. Beide Voraussetzungen treffen auf die in Rasilamlo enthaltene Wirkstoffkombination zu. Der mit dem Wort „sofern“ eingeleitete Halbsatz in § 1 Nr.1 Verfo stellt in diesem Zusammenhang lediglich klar, dass eine Nutzenbewertung in der Regel nur für das erste Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff bzw. neuen Wirkstoffkombination durchgeführt wird. Diese Nutzenbewertung soll als Grundlage für Vereinbarungen nach § 130b SGB V auch für weitere Arzneimittel, die mit diesem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination in den Verkehr gebracht werden, herangezogen werden. Ein Inverkehrbringen von weiteren Arzneimitteln mit diesem Wirkstoff bzw.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>offensichtlich nicht der frühen Nutzenbewertung nach § 3 Nr. 1 AM-NutzenV (=§ 1 Abs. 2 Kap. 5 VerfO GBA). Die Beifügung des generischen Wirkstoffs Amlodipin kann nach der Ratio des AMNOG aber nicht der Grund sein, nun doch eine frühe Nutzenbewertung im Hinblick auf die Besonderheiten einer Kombination mit diesem altbekannten generischen Wirkstoff durchzuführen.</i></p> <p>Der Anwendungsbereich der obligatorischen frühen Nutzenbewertung gem. § 35a Abs.1 SGB V nach § 3 Nr.1 AM-NutzenV ist damit nicht eröffnet, weil nicht erstmals ab dem 01.01.2011 ein Arzneimittel mit dem in der Fixkombination enthaltenen neuen Wirkstoff Aliskiren in den Verkehr gebracht wird.</p> <p>c: Hieraus folgt, dass eine Nutzenbewertung für Rasilamlo allenfalls als Bestandsmarktpräparat durchgeführt werden kann. § 35a Abs. 6 S. 2 SGB V beschränkt das dem G-BA bei der Auswahl der in die Nutzenbewertung einbezogenen Bestandsmarktpräparate eingeräumte Ermessen dahingehend, dass vorrangig Arzneimittel zu bewerten sind, die für die Versorgung von Bedeutung sind oder mit Arzneimitteln im Wettbewerb stehen, für die ein Nutzenbewertungsbeschluss vorliegt (so auch § 16 Abs. 1 S. 2 Kap. 5 VerfO GBA). Diese Voraussetzungen sind für Rasilamlo ebenfalls nicht erfüllt, so dass die Durchführung einer Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für Rasilamlo rechtswidrig ist.</p>	<p>Wirkstoffkombinationen etwa mit neuer Packungsgröße, Darreichungsform oder Wirkstärke führt damit nicht zwangsläufig zu einer obligatorischen Nutzenbewertung.</p>

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, 17-30 S.9, 8- 27	<p>a: Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Zielpopulation</p> <p>Dargestellte Daten im Dossier</p> <p>Novartis hat im vorgelegten Dossier die Zulassung von Rasilamlo und den Therapiehinweis zu Aliskiren (1) zur Festlegung der Zielpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Bewertung durch das IQWiG</p> <p>Die Zielpopulation ergibt sich laut IQWiG „nicht durch etwaige Therapiehinweise zu Therapien, die in der Therapiekaskade vor dem zu bewertenden Arzneimittel eingesetzt werden“. Auch misst das IQWiG für die Festlegung der Vergleichstherapie dem Therapiehinweis keine Bedeutung zu, nur der Zulassungstext sei hier ausschlaggebend.</p> <p>Position Novartis</p> <p>Die Zulassung von Rasilamlo unterscheidet zunächst zwei Patientenkollektive, die mit Rasilamlo behandelt werden können: Zum Einen erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Amlodipin allein nicht ausreichend versorgt sind, zum Anderen erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Aliskiren allein nicht ausreichend behandelbar sind (2).</p> <p>Da gem. § 6 Abs. 2 AM-NutzenV die Arzneimittelrichtlinien des G-BA</p>	<p>Anhand des Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin ist die vom Stellungnehmer vorgenommene Unterteilung in verschiedene Subgruppen nicht nachvollziehbar. Nach § 6 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V). Laut Fachinformation ist Rasilamlo® zugelassen „[...] zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.“ Diese Formulierung impliziert lediglich, dass die Patienten vor der Behandlung mit der Fixkombination entweder Aliskiren oder Amlodipin erhalten haben müssen. Der Einsatz bestimmter Antihypertonika ist durch das Anwendungsgebiet von Rasilamlo® nicht ausgeschlossen. Demnach ist das Anwendungsgebiet von Rasilamlo® von</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein bei der Bestimmung der zweckmäßige Vergleichstherapie zu beachtender Gesichtspunkt sind, ist jedenfalls im Hinblick auf die mit Aliskiren vorbehandelten Patienten weiter zu fragen, warum diese Patienten in Anbetracht des geltenden Therapiehinweises mit Rasilez (Wirkstoff: Aliskiren) behandelt werden. Aufgrund der gesetzlichen Verpflichtung der Vertragsärzte zur Beachtung des Inhalts von Therapiehinweisen (§ 91 Abs. 6 SGB V) handelt es sich um Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft war, denn nur hier kann Rasilez – von begründungsbedürftigen Ausnahmen abgesehen – wirtschaftlich und damit rechtmäßig verordnet werden.</p> <p>Auf der Basis der Zulassung und des sowohl in der frühen Nutzenbewertung (§ 6 Abs. 3 S. 1 Kap. 5 VerO-GBA) als auch in der vertragsärztlichen Praxis (§ 91 Abs. 6 SGB V) verbindlich zu beachtenden Therapiehinweises sind aus unserer Sicht folgende Behandlungskonstellationen zu unterscheiden (1;2):</p> <p>1. Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann:</p> <p>Diese Patientengruppe kann ausweislich der Zulassung mit Rasilamlo behandelt werden, doch scheinen hier auch andere Behandlungsoptionen dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin und der wirtschaftlichen Verordnungsweise</p>	<p>den Zulassungen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe umfasst..</p> <p>Des Weiteren ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass die Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegen sprechen sowie sind Beschlüsse für Arzneimittelanwendungen des G-BA heranzuziehen, in denen ein patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Für Aliskiren ist ein Therapiehinweis mit Beschluss vom 17.12. 2009 veröffentlicht. In dem Therapiehinweis wird ausgeführt, dass eine Überlegenheit von Aliskiren hinsichtlich der Blutdrucksenkung nicht belegt ist „[...] und der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten, beobachtet wurde, vergleichbar war. [...] Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt.“ Zudem sei noch nicht nachgewiesen dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren im Vergleich zu einer Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie dieser</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu entsprechen. Plausibel erscheint insoweit für diese Subgruppe der mit Amlodipin vorbehandelten Patienten etwa ein Vergleich von Rasilamlo mit einer Kombinationstherapie aus Kalziumantagonist (Amlodipin, Nitrendipin) und einem ACE-Hemmer, der als sogenannte Leitsubstanz gilt (Ramipril, Enalapril, Lisinopril)</p> <p>2.Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Aliskiren behandelt wurden, obwohl eine Behandlung mit anderen Antihypertensiva ebenfalls dem medizinischen Standard entsprochen hätte, deren Blutdruck aber mit Aliskiren allein nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann</p> <p>In dieser Subgruppe ist der Wirkstoff Aliskiren nicht zwingend zweckmäßige Vergleichstherapie, weil aufgrund der Gegebenheiten des Einzelfalls auch eine Behandlung mit einem anderen Antihypertensivum dem medizinischen Standard entsprochen hätte. Konsequenterweise kann hier als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Rasilamlo auch eine Behandlung mit Amlodipin und einem ACE-Hemmer sein.</p>	<p>eine bessere Blutdrucksenkung bewirken. Aliskiren wird als mögliche Therapieoption in den Fällen eingeräumt, „[...] bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist. [...]“ Der Therapiehinweis unterstreicht, dass zur zweckmäßigen Therapie der essenziellen Hypertonie regelhaft andere Antihypertensiva Aliskiren vorzuziehen sind. Ein patientenrelevanter (Zusatz-) Nutzen für Aliskiren wird durch den Therapiehinweis nicht bestätigt. Folglich ist der Wirkstoff Aliskiren auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>
<p>S.8, 17-30 S.9, 8-27</p>	<p>3.Erwachsene Patienten mit essenzieller Hypertonie, die mit Aliskiren behandelt werden, weil Behandlungsoptionen aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft sind, deren Blutdruck aber mit Aliskiren allein nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann:</p> <p>In dieser Fallgruppe wurde der Wirkstoff Aliskiren entsprechend des Therapiehinweises des G-BA angewendet, wovon wegen der</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 1. und 2.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbindlichkeit des Therapiehinweises für den Regelfall auszugehen ist. Bei diesen Patienten kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie von Rasilamlo allein eine freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin in Betracht. Hinsichtlich Aliskiren gilt dies, weil der Wirkstoff gerade eingesetzt wurde, weil andere, ggf. preiswertere Therapieoptionen unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen bereits ausgeschöpft waren. Amlodipin hingegen bietet sich als lang etablierte generisch verfügbare Substanz aus der Klasse der Kalziumantagonisten an.</p> <p>Die unter 1 und 2 genannten Populationen wurden im Dossier nicht näher dargestellt, da hier die tatsächlichen Verordnungszahlen sehr gering sind und zeigen, dass in der Praxis die Verordnung auf Basis des Therapiehinweises erfolgt. Lediglich die dem Therapiehinweis Rechnung tragende, unter 3 beschriebene Population wurde deswegen für die Nutzenbewertung näher untersucht. Die Betrachtung anhand von Zulassungstext UND Therapiehinweis führt zur korrekten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung aller Rahmenbedingungen, an die ein Arzt bei der Verordnung gebunden ist</p> <p>Zudem ist es rechtswidrig, dass sich das IQWiG mit den im Dossier vorgelegten Daten zum Zusatznutzen von Rasilamlo gegenüber der aus Sicht von Novartis zweckmäßigen Vergleichstherapie der freien Kombination von Aliskiren und Amlodipin nicht befasst. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens (§ 35a Abs. 1 S. 3 SGB V). Näher formuliert § 7 Abs. 2 AM-NutzenV (=§ 18 Abs. 2 S. 2 Kap. 5 VerfO</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen der Kombination von Aliskiren/Amlodipin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GBA), dass die im Dossier vorgelegten Unterlagen im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens bewertet werden. Dies impliziert eine inhaltliche Auseinandersetzung mit dem vorgelegten Dossier und untersagt eine rein formale Ablehnung der Befassung mit dem Dossierinhalt, nur weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht die aus Sicht des IQWiG gewünschte ist. Dies gilt umso mehr, als die Bewertung des IQWiG eine Basis für den Nutzenbewertungs-Beschluss des G-BA schaffen soll. Da der G-BA aber nicht an die Beurteilung des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gebunden ist, sondern durchaus auch der Beurteilung des pharmazeutischen Unternehmers zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen kann, muss sich das IQWiG mit diesen Daten derart auseinandersetzen, dass eine Bewertung des Zusatznutzens – unter der Prämisse der zutreffend gewählten Vergleichstherapie – erfolgt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Rasilamlo in der Patientenpopulation gemäß Therapiehinweis im Verhältnis zur dafür relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie der freien Kombination aus Amlodipin und Aliskiren und Anerkennung des Belegs eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Population 3.</p>	<p>Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen der Kombination von Aliskiren/Amlodipin gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p> <p>Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder dem pharmazeutischen Unternehmer noch dem IQWiG oder sonst einem vom G-BA beauftragten Dritten gemäß § 35a Abs.2 Satz 2 SGB V, sondern dem G-BA selbst obliegt (vgl. BT-Drs.17/2413, Seite 21, linke Spalte:„Der Gemeinsame Bundesausschuss legt die Vergleichstherapie fest.“). Das Gesetz legt dies zwar nicht ausdrücklich fest. Aus der an den G-BA gerichteten gesetzlichen Aufgabenzuweisung, den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (§ 35a Abs.1 Satz 1 SGB V), folgt jedoch zugleich das Recht, die für die Durchführung der vergleichenden Nutzenbewertung erforderlichen, insbesondere methodischen Festlegungen, zu denen die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gegenüber der der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einen neuen Wirkstoff ermittelt werden soll, unzweifelhaft gehört, zu treffen. Dem entspricht, dass der G-BA gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V i.V.m. § 8 Abs.2 Satz 3 AM-NutzenV den pharmazeutischen Unternehmer dazu beraten soll, welche</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unterlagen und Studien für die Nutzenbewertung und für die Erstellung des Dossiers vorzulegen sind sowie gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Nachweis des Zusatznutzens im Dossiers zu führen ist.</p> <p>Wie bereits ausgeführt, dient die Beratung dazu, dem pharmazeutischen Unternehmer mitzuteilen, welche Unterlagen und Studien für die Erstellung des Dossiers relevant sind und unter welcher Fragestellung der G-BA die Nutzenbewertung durchführen wird, mit anderen Worten, gegenüber welcher zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist. Teilt die Geschäftsstelle des G-BA gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 AM-NutzenV auf eine konkrete Beratungsanfrage hin dem pharmazeutischen Unternehmer im Beratungsgespräch die nach den in § 6 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 6 Verfo festgelegten Kriterien zu ermittelte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vergleichende Nutzenbewertung mit und weicht diese, wie es im Verfahren der Nutzenbewertung zu der Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin der Fall gewesen ist, von der vorgeschlagenen Vergleichstherapie ab, kann der pharmazeutische Unternehmer nicht darauf vertrauen, dass die Nutzenbewertung unter der von ihm formulierten Fragestellung durchgeführt wird. Dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Form eines rechtsverbindlichen Beschlusses festgelegt wird, ändert nichts an der hohen faktischen Bindungswirkung ihrer Feststellung im Zeitpunkt der Mitteilung an den</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer und der Beauftragung des IQWiG. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Behandlung, die nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in einer Indikation zweckmäßig und wirtschaftlich ist. Stellt der G-BA auf der Grundlage eines vollständig ermittelten Sachverhalts nach den in § 6 AM-NutzenV festgelegten Kriterien fest, welche Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, mithin als Therapiestandard in einem bestimmten Anwendungsgebiet anzusehen ist, streitet eine Vermutung für die Richtigkeitsgewähr dieser Feststellung. Es bleibt dem pharmazeutischen Unternehmer zwar unbenommen, mit Begründung von dieser Feststellung abzuweichen. Entspricht die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und führt er den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hilfsweise im Dossier, läuft er Gefahr, dass das Dossier insoweit als unvollständig anzusehen ist.</p>
S.8, 30-35 und S.9,1- 7	<p>b: Anmerkung: Berechnung der Zielpopulation Dargestellte Daten im Dossier Novartis hat für die Ermittlung der Zielpopulationsgröße neben der Zulassung auch den bestehenden Therapiehinweis berücksichtigt. Die Populationen ausschließlich gemäß Zulassung wurden nicht näher ausgeführt (s. auch oben).</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung, die für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommt, basierend auf dem Anwendungsgebiet. Da der pharmazeutische Unternehmer zur Berechnung der Zielpopulation nicht vom Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Aliskiren/ Amlodipin ausgeht, sondern die</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Bewertung durch das IQWiG</p> <p>Das IQWiG konnte der Logik der Ermittlung nicht folgen und hatte angemerkt, dass die Population 3 gemäß Therapiehinweis falsch ermittelt wurde, nämlich nicht auf die Zulassung bezogen, sondern auf alle Patienten mit essenzieller Hypertonie.</p> <p>Position Novartis</p> <p>Novartis stellt klar, dass für die Ermittlung der Patientenzahlen der Zulassungstext selbstverständlich Beachtung gefunden hatte. Nur die für die Population 3 ermittelte Patientenzahl, die sich auf eine theoretische Abdeckung aller laut Zulassung und Therapiehinweis in Frage kommenden Patienten bezieht, entspricht unserer Zielpopulation. Die für Population 1 und 2 genannten Zahlen entsprechen der Marktsituation und wurden im Abschnitt zur Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt und dienten nicht der Berechnung einer Zielpopulation. Die Berechnung der Population 3 findet sich im Abschnitt 3.2.3 des Moduls zur Darstellung der Zielpopulation wieder. In dieser Population 3 wurde entsprechend der Anteil geschätzt, der unter Aliskiren alleine noch nicht ausreichend therapiert wurde und somit für eine Therapie mit Rasilamlo in Frage käme. Dies entspricht einer vollständigen Marktabdeckung und damit einer theoretischen Zahl und nicht der tatsächlichen Versorgungssituation (die an späterer Stelle im Dossier abgehandelt wird). Die Ermittlung anhand Zulassungstext UND Therapiehinweis führt zur korrekten theoretisch möglichen Populationsgröße unter Berücksichtigung aller Rahmenbedingungen, an die ein Arzt bei der</p>	<p>Zielpopulation definiert als die Patienten, die dem Therapiehinweis für Aliskiren entsprechend behandelt werden, entsprechen diese Angaben nicht den Vorgaben des Dossies. Die Populationen gemäß Zulassung sind zu berücksichtigen, da es andererseits zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Verordnung gebunden ist. Dies ist die einzig angemessene Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahl, da nur diese die Situation im deutschen Markt richtig wiedergibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der Vorgehensweise und ermittelten Patientenzahl als korrekt</p>	
S.18,1 -2	<p>c: Anmerkung: Apothekenverkaufspreis</p> <p>Dargestellte Daten im Dossier</p> <p>Zur Ermittlung der Therapiekosten wurde für Rasilamlo der Preis zugrunde gelegt, der zu Markteinführung, also zum 15. Mai 2011 Gültigkeit hatte.</p> <p>Bewertung durch das IQWiG</p> <p>Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung angemerkt, dass zum 1. Oktober 2011 eine Preiserhöhung stattgefunden hatte.</p> <p>Position Novartis</p> <p>Eine Preisänderung durch Novartis fand nicht statt. Die durch das IQWiG festgestellte Preiserhöhung im AVP von Rasilamlo zum 1.10.2011 kommt folgendermaßen zustande: Ab 1.1.2011 gewährt der pharmazeutische Großhandel einen Abschlag von 0,85% des ApU (Abgabepreis pharmazeutisches Unternehmen). Dieser Abschlag ist gesetzlich begrenzt auf Arzneimittel, die dem Versorgungsanspruch unterliegen. Da Rasilamlo ab 1. Oktober 2011 nicht mehr im Vertrieb war, unterliegt es nicht dem Versorgungsanspruch und der Abschlag ist</p>	<p>Das Argument wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht mehr fällig. In Konsequenz steigen der Apothekeneinkaufspreis und der Apothekenverkaufspreis. Novartis hat den ApU aber nicht erhöht; die Erhöhung ist durch gesetzliche Regelung bedingt. Angaben zu den Therapiekosten wurden auf Basis des neuen Preises berechnet (s.Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ergänzende Erläuterung, dass Preiserhöhung lediglich durch gesetzliche Regelungen bedingt ist</p>	

3. Literaturverzeichnis

- (1) Bundesministerium fuer Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV [1440 A] : Therapiehinweis zu Aliskiren, vom 17. Dezember 2009. Quelle: Bundesanzeiger Nr. 56 (S. 1326) vom 14.4.2010. 2010.
- (2) Novartis Pharma GmbH. Rasilamlo©. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April

5.2 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22. Februar 2012
Stellungnahme zu	Aliskiren/Amlodioin (Rasilamlo®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mangelnde Compliance/Adhärenz und ein hieraus resultierender unzureichend eingestellter Hypertonus betrifft viele Patienten und geht mit erhöhter Mortalität, Morbidität sowie enormen Kosten für das Gesundheitssystem einher. (Gorenoi 2007, Choudry NK 2011, Lloyd et al. 2003). Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance/Adhärenz können auf die Kenntnisse des Patienten zur Erkrankung („educational“) und/oder das Verhalten des Patienten („behavioral“) abzielen (Takiya et al. 2004).</p> <p>Die Verbesserung der Zuverlässigkeit der Tabletteneinnahme durch eine fixe Kombination anstelle der freien Kombination mit gleichen Wirkstoffen und in gleicher Dosis wird als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse angesehen. In den AWMF-Leitlinien der DEUTSCHEN HOCHDRUCKLIGA e.V. DHL® - DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT wird hierzu folgendes angemerkt:</p> <p>„Eine Reihe von Präparaten mit fester Kombination von Antihypertensiva in einer Tablette steht für die Hochdrucktherapie zur Verfügung. Diese Kombinationspräparate sollten nach Möglichkeit eingesetzt werden, wenn bei einem Patienten die wirksamen und verträglichen Dosen von Kombinationspartnern ermittelt sind. Dieses Vorgehen vermindert die Zahl der einzunehmenden Tabletten und erhöht dadurch die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme (DHL 2008).“</p> <p>Daher entspricht eine Therapie mit einer Fixkombination wie Rasilamlo einem etablierten und allgemein anerkannten Vorgehen mit dem Ziel eine Erhöhung der Zuverlässigkeit der Tabletteneinnahme durch die Verminderung der Tablettenzahl zu erreichen. Diese Vorgehensweise die allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse und sollte daher als praxisrelevanter Aspekt bei der Beurteilung des Zusatznutzens der Fixkombination Rasilamlo ebenfalls berücksichtigt werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Aliskiren/Amlodipin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen, dass Aliskiren/ Amlodipin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Die Fragestellung des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 war ausschließlich auf einen Vergleich gegen die freie Kombination Aliskiren/ Amlodipin ausgerichtet. Die Anforderungen gemäß VerfO für eine Bewertung gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erfüllt. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Aliskiren/ Amlodipin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Folglich erfolgt im vorliegenden Fall keine Bewertung der im Dossier dargelegten Aspekte hinsichtlich der Compliance / Adhärenz.</p>

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

3. Literaturverzeichnis

1. Choudry NK. Promoting persistence. Improving adherence through choice of drug class. *Circulation* 2011;123:1584-6.
2. Gorennoi V, Schönermark M, Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 2007. Report No.: HTA-Bericht 65.
3. Lloyd A, Schmieder C, Marchant N. Financial and health costs of uncontrolled blood pressure in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2003;21 Suppl 1:33-41.
4. Takiya LN, Peterson AM, Finley RS. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2004 Oct;38(10):1617-24.
5. DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA e.V.DHL®, DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2008 June 1 [cited 2011 Jun 8]; Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Februar 2012 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertungen gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Aliskiren und Amlodipin als Fixkombination (Rasilamlo®). Das IQWiG kommt darin zum Ergebnis, dass sich aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Es erachtet die von der Festlegung des G-BA abweichende Vergleichstherapie durch die Hersteller als nicht ausreichend begründet. Der Hersteller der fixen Kombination von Aliskiren und Amlodipin (Novartis Pharma) ist von einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als der G-BA ausgegangen. Er vergleicht in seinem Dossier die Fixkombination von Aliskiren und Amlodipin mit der freien Kombination der beiden Wirkstoffe in der Indikation Behandlung des Bluthochdrucks. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Wirkstoffkombination aus einem Kalziumantagonisten (Amlodipin bzw. Nitrendipin) und einem ACE-Hemmer (Lisinopril, Ramipril oder Enalapril) vorgesehen. Da nach Auffassung des IQWiG keine Studien vorgelegt wurden, die für die Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA relevant gewesen wären, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen. Erneut ist wegen abweichender Komparatoren zwischen Hersteller und G-BA die Folge eingetreten, dass das IQWiG lapidar keinen Zusatznutzen festgestellt hat, ohne auf die im Dossier vorgelegten Studien einzugehen.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Michael H. Freitag, Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Jena) und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar</p>
<p>2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in dem angegebenen Anwendungsgebiet eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer (Lisinopril oder Ramipril oder Enalapril) und Kalziumantagonist (Amlodipin oder Nitrendipin) ist. Der pU hingegen legte eine freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU begründet diese Wahl im Dossier. Für seine Argumentation sind dabei vorrangig die Aspekte Definition der Zielpopulation und Bedeutung des Therapiehinweises des</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Firma Novartis Pharma GmbH</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA zu Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Bedeutung.</p> <p>Hinsichtlich der Definition der Zielpopulation führt das IQWiG folgendes aus: Der pU beschreibt im Dossier, dass sich für Aliskiren / Amlodipin 2 Subpopulationen der Zielpopulation, für die Aliskiren / Amlodipin gemäß Zulassung in Frage kommt, ableiten lassen: (1) Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren nicht ausreichend kontrolliert werden kann und (2) Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Der pU gibt explizit an, dass er die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie anerkennt, falls sich die Zielpopulation aus diesen beiden gemäß Zulassung definierten Subpopulationen zusammensetzt.</p> <p>Der pU führt weiter aus, dass aus seiner Sicht eine dritte (alternative) Population definiert werden muss, die sich aus dem Therapiehinweis des G-BA zu Aliskiren ergibt [4]. Demnach könnte Aliskiren lediglich für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, eine Therapieoption darstellen. Mithin gelte diese Einschränkung in der Praxis in Deutschland dann auch für die Kombinationstherapie Aliskiren / Amlodipin. Darauf aufbauend beschreibt der pU de facto allerdings kein eingeschränktes Einsatzgebiet für Aliskiren / Amlodipin, sondern eine Erweiterung des Einsatzgebiets außerhalb der Zulassung: Der pU negiert das Kriterium „keine ausreichende Blutdruckkontrolle unter Amlodipin oder Aliskiren“ und gibt an, dass 74 000 GKV-Patienten für das „eingeschränkte“ Einsatzgebiet infrage kommen, für die Behandlung innerhalb der Zulassung jedoch nur 27 900 Patienten.</p> <p>Der Auffassung des IQWiG kann der vfa nicht folgen. Therapiehinweise der Selbstverwaltung nach §92 (2) SGB V stellen keine einfachen</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinienempfehlungen dar sondern haben verbindlichen Charakter in der ambulanten Versorgung. Damit nehmen sie maßgeblich auf die zu versorgende Population und ihre Größe Einfluss. Ein Bezug auf die Zulassung bei gleichzeitig vorliegenden Therapiehinweisen verkennt ihre restringierende Wirkung als verbindliches Regulativ. Zwar sind die Therapiehinweise nicht unter den Kriterien zur Auswahl der ZVBT in §6 5.Kapitel der G-BA-Verfahrensordnung genannt, dennoch entfalten sie ihre Wirkung so dass implizit bei der Entscheidung zur Bestimmung der ZVT diese berücksichtigt werden sollte und nicht ignoriert werden kann.</p> <p>Weiter führt das IQWiG zur Bedeutung des Therapiehinweises zu Aliskiren für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus: Gemäß AM-NutzenV sollen als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde. Auch in diesem Zusammenhang verweist der pU auf den Therapiehinweis des G-BA zu Aliskiren. Demnach weise Aliskiren / Amlodipin mit Blick auf die Einschränkung des Anwendungsgebiets einen Sonderstatus auf, den es mit „keinem anderen Kombinationspräparat“ teile. Diese Einschränkungen seien nur für die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin ebenfalls gültig, und diese sei daher die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass der pU in seiner Argumentation erneut nicht von der Zielpopulation gemäß Zulassung ausgeht. Dessen ungeachtet sind seine weiteren Schlussfolgerungen nicht nachvollziehbar. Falls ein zu bewertendes Arzneimittel nur eingeschränkt eingesetzt werden kann, führt dies nicht dazu, dass dies auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich ist. Im Gegenteil kann z. B. ein Arzneimittel, das gemäß Zulassung als First-, Second oder Third-Line-Therapie eingesetzt werden kann,</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Vergleichstherapie für ein Arzneimittel sein, dass nur für die Third-Line-Therapie zugelassen ist. Entscheidend ist, dass die Vergleichstherapie das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels umfasst (bzw. Teile davon, wenn unterschiedliche Vergleichstherapien z. B. bei unterschiedlichen Schweregraden zweckmäßig sind).</p> <p>Auch dieser Argumentation des IQWiG kann sich der vfa nicht anschließen. Entscheidend für das Versorgungsgeschehen ist die Versorgungsrealität, die definitiv durch Therapiehinweise nach §92 (2) mitgestaltet wird. Ein rein formalistisches Vorgehen, das die Bedeutung des Therapiehinweises und seinen Einfluss negiert bzw. ignoriert, führt zu ZVT, die an der realen Versorgung vorbei bestimmt werden. Im Übrigen sei auf ähnlich geartete Fälle aus der Vergangenheit hingewiesen. So hat beispielsweise das IQWiG in seiner Nutzenbewertung A05-13 „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2 Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ und in dem entsprechenden Ergänzungsauftrag A07-01 genau die fixe versus der variablen bzw. losen Kombinationstherapie verglichen (u. a. die fixe inhalative Kombination von Budesonid und Formoterol und die variable inhalative Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale sowie die fixe inhalative Kombination von Fluticason und Salmeterol und die variable inhalative Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale). Auch in diesen Nutzenbewertungen ging es um die Ermittlung eines Zusatznutzens von Kombinationstherapien. Somit erscheint diese Fragestellung genau über solch einen Vergleichsansatz zu beantworten zu sein und es verwundert doch sehr, wie das Vorgehen des pU im Falle der Kombinationstherapie von Aliskiren und</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Amlodipin plötzlich als nicht adäquat erscheint. Ferner gilt hinsichtlich der Konsequenz, die das IQWiG für die Nutzenbewertung zieht (Aus Sicht des Instituts ergibt sich aus den vom pU vorgetragenen Argumenten nicht, dass die freie Kombination von Aliskiren und Amlodipin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt), festzuhalten, dass sich hier nach Auffassung des vfa die Frage stellt, ob überhaupt das IQWiG über die Auswahl der ZVT befinden kann. Ordnungspolitisch ist dieses Vorgehen zu hinterfragen, weil Argumente der „Good Governance“ gegen ein solches Vorgehen sprechen. Da das IQWiG einen Generalauftrag für die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom G-BA erhalten hat, fungiert es de facto als Auftragsinstitut des G-BA. Eine Begutachtung der Sinnhaftigkeit des Auftrags hinsichtlich kardinaler Punkte wie der Bestimmung der ZVT durch den Auftraggeber seitens des Auftragnehmers kann nicht ohne Weiteres objektiv und neutral erfolgen und somit ist die Unabhängigkeit des IQWiG in dieser Frage nicht per se gegeben.</p>	
<p>3. Kosten der Therapie in Kombination mit 3.2.6 Versorgungsanteile</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass das zugrundegelegte Zahlenwerk des Dienstleisters IMS mit Annahmen ermittelt wird, deren Validität kritisch zu betrachten ist. In seiner eigenen überschlägigen Berechnung der Zielpopulationen arbeitet es allerdings genauso mit Annahmen, die nicht überprüft werden können und zwangsläufig Unsicherheiten mit sich bringen (so z. B. die Annahme, dass ein Drittel von Amlodipin an Patienten mit Angina Pectoris verschrieben wird). Somit trifft exakt derselbe Vorwurf auch die Berechnung des IQWiG.</p>	<p>Das Argument wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus.</p>

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

3. Literaturverzeichnis

Keine Literatur

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoffkombination Aliskiren/Amlodipin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 20. März 2012
von 10.09 Uhr bis 10.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Sauer

Herr Dr. Klatt

Frau Dr. Zierenberg

Herr Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Haes

Herr Dr. Höhne

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.09 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen! Meine Herren! Ich begrüße Sie zu einer mündlichen Anhörung zu Aliskiren/Amlodipin zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Ich würde zunächst gerne einmal feststellen, wer von Ihrer Seite an der Anhörung teilnimmt: Für die Firma Novartis sind das Herr Dr. Klatt, Herr Dr. Sauer, Herr Wasmuth und Frau Dr. Zierenberg. Für die Firma Daiichi Sankyo begrüße ich Herrn Dr. Haes und Herrn Dr. Höhne und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios. Vielen Dank, dass Sie an dieser Anhörung teilnehmen.

Wir hatten Ihnen einen Ablauf als Arbeitsgrundlage vorgeschlagen, der natürlich in keiner Weise verbindlich ist. Hier geht es allerdings sehr stark um die zweckmäßige Vergleichstherapie, weil Sie von der Ihnen vorgeschlagenen Vergleichstherapie abgewichen sind. Darauf basiert ja im Wesentlichen die Bewertung des IQWiG. Deswegen gehe ich davon aus, dass Sie sich sehr stark auf diesen Punkt fokussieren. So rufe ich neben Punkt 1

Allgemeine Aspekte

auch gleich Punkt 2 auf:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ich würde jetzt gerne der Firma Novartis das Wort geben. Wer möchte es wahrnehmen? – Bitte schön, Herr Sauer.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Sehr geehrter Herr Dr. Hess! Meine Damen und Herren! Ich würde gern mit einem einleitenden Statement beginnen. Entsprechend dem Ablaufplan können wir dann die weiteren Punkte abarbeiten.

Im Wesentlichen sind wir von Novartis aus zwei Gründen mit dem bisherigen Verfahren zum Arzneimittel Rasilamlo® nicht einverstanden.

Der erste Punkt. Wie auch an anderer Stelle in diesem Prozess ausgeführt, sind wir der Meinung, dass die obligatorische Nutzenbewertung für diese fixe Kombination aus Aliskiren und Amlodipin nicht angebracht ist.

Zum Zweiten sind wir der Meinung, dass der Therapiehinweis als Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA hätte berücksichtigt werden müssen.

Im Detail zunächst zu Punkt 1: Warum sind wir der Meinung, dass die Kombination aus Aliskiren/Amlodipin nicht unter die obligatorische frühe Nutzenbewertung fällt? In den beiden ersten Sätzen in § 2 Abs. 1 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung wird der Begriff des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen definiert. Satz 3 besagt dann, dass dies auch für fixe Wirkstoffkombinationen gilt, „sofern sie mindestens einen neuen Wirkstoff enthalten“. Im Falle von Rasilamlo® ist dies zweifelsfrei der Wirkstoff Aliskiren, für den Unterlagenschutz besteht.

In § 1 Abs. 2 des 5. Kapitels sind die Fallkonstellationen genannt, unter denen eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchzuführen ist. Für die obligatorische frühe Nutzenbewertung von Rasilamlo® kommt nur die Nr. 1 infrage. Dort steht: Für „Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen“ wird die Nutzenbewertung durchgeführt, wenn diese „ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden“ – für Rasilamlo® trifft das zweifelsfrei zu –, allerdings nur, „sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in

den Verkehr gebracht wird“. Mit diesem Wirkstoff kann ja nur der neue Wirkstoff, für den Unterlagenschutz besteht, also Aliskiren gemeint sein; denn für Amlodipin als Kalziumantagonist bzw. Kalziumkanalblocker besteht kein Unterlagenschutz. Dieser Wirkstoff ist seit vielen Jahren generisch und unterliegt deshalb nicht der frühen Nutzenbewertung. Der Wirkstoff Aliskiren bzw. ein aliskirenhaltiges Arzneimittel wurde aber von Novartis bereits 2007 erstmals in Verkehr gebracht und nicht erst mit Rasilamlo®. Somit verbleibt für Rasilamlo® aus unserer Sicht nur die Möglichkeit einer fakultativen frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 bzw. § 1 Abs. 2 Nr. 3 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Als Bestandsmarktprodukt wurde Rasilamlo® aber nie entsprechend § 16 der Verfahrensordnung aufgerufen.

Ich möchte diesen ersten Punkt abschließen und zusammenfassen: Wir sind nach wie vor der Meinung, dass die frühe Nutzenbewertung von Rasilamlo® hier nicht gesetzeskonform durchgeführt ist.

Zu Punkt 2, wenn die obligatorische Nutzenbewertung nun doch durchgeführt wird – es sind ja heute alle hier –, folgende Punkte:

Erstens. Ein Blick in die Fachinformation wie in die Zulassung zeigt, dass Rasilamlo® zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten angezeigt ist, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zweitens. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 28. Mai 2009 einen Therapiehinweis zum Wirkstoff Aliskiren gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 erlassen. Dieser Therapiehinweis ist Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie. Therapiehinweise stellen laut Gesetz eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur wirtschaftlichen Verordnung dar. Gemäß dem Therapiehinweis ist Aliskiren eine Therapieoption für Patienten, bei denen eine Therapie auch in Kombination aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist.

Aus erstens und zweitens nun drittens: Aufgrund dieser beiden Dinge sehen wir von Novartis drei Patientenkollektive, die mit Rasilamlo® behandelt werden können.

I. Zunächst sind das Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

II. Spiegelbildlich sind das Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, allerdings ohne dass bei diesen Patienten eine Therapie aus etablierten Antihypertensiva auch in Kombination bisher ausgeschöpft ist.

III. Das sind gerade diejenigen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, aber bei denen, dem Therapiehinweis folgend, eine Therapie aus etablierten Antihypertensiva auch in Kombination unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist.

Nur für dieses Patientenkollektiv, das ich eben unter III. nannte, beansprucht Novartis einen Zusatznutzen für Rasilamlo®. Im Übrigen: Für diese Patienten kann die zweckmäßige Vergleichstherapie eben nicht die Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem Kalziumkanalblocker, zum Beispiel Amlodipin, sein, weil der Therapiehinweis ja gerade besagt, dass für diese Patienten die Anwendung von etablierten Antihypertensiva und natürlich auch ACE-Hemmern und Amlodipin ausgeschöpft sein muss. Genau deswegen sehen wir für dieses Patientenkollektiv als zweckmäßige Vergleichstherapie die freie Kombination aus Aliskiren und Amlodipin.

Darauf aufbauend und zusammenfassend sind wir der Meinung, dass sich das IQWiG die Daten im Dossier gerade zu dieser unter III. genannten Population, für die wir einen Zusatznutzen beanspruchen, hätte anschauen und inhaltlich bewerten müssen. Denn § 7 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung formuliert, dass die im Dossier vorgelegten Unterlagen „im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens“ zu bewerten sind. Dies impliziert nach unserer Meinung, dass man sich auch inhaltlich mit diesen Daten auseinandersetzt. Aber das ist hier augenscheinlich nicht passiert. Vielmehr wurden diese Daten nicht angeschaut, weil wir, wie man nachlesen kann, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die

uns im Beratungsgespräch nahegelegt wurde, abgewichen sind und dies augenscheinlich nicht ausreichend begründet haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Sauer. – Wünscht jemand von der anderen Firma, das zu ergänzen? – Nicht. Wollen die Vertreter vom vfa das ergänzen? – Nein.

Punkt 1. Über die rechtliche Bewertung werden wir uns hier natürlich noch einmal unterhalten müssen.

Punkt 2. Sie müssen mit dem Argument leben, dass primär die Zulassung für die Wahl der Vergleichstherapie maßgebend ist. Bei der Zulassung wurde auch von Ihrer Seite ein Vergleich mit den Präparaten vorgenommen, die Sie jetzt ablehnen. Der Therapiehinweis ist ein Hinweis zur Wirtschaftlichkeit. Für die Wahl der Vergleichstherapie ist aber primär die Zulassung maßgebend; darauf verweist auch der vfa. An sich geht man von der Zulassung aus, wenn es um die Wahl der Vergleichstherapie geht, und nicht von irgendwelchen Therapiehinweisen, die der Anwendung des Wirtschaftlichkeitsgebotes dienen. Von daher ist auch das natürlich noch einmal von uns zu diskutieren. Sie müssten sich aber auch noch einmal damit auseinandersetzen, dass für die Vergleichstherapie an sich zunächst die Zulassung maßgebend ist. Bei der Zulassung sieht es halt ein bisschen anders aus. So viel als Hinweis meinerseits.

Haben Sie Fragen an die Firma oder wollen Ausführungen machen? – Nein.

Herr Kaiser, wollen Sie etwas zu Ihrer Bewertung sagen?

Herr Dr. Kaiser:

Ich glaube nicht, dass ich dazu noch etwas sagen muss. Es ist ja eine kurze, knappe und klare Sache.

Auch wenn ich den Ausführungen bzw. der Darstellung insgesamt nicht folgen kann, habe ich trotzdem eine Nachfrage zu der Aussage eben in Bezug auf den Therapiehinweis: Sie haben gesagt, die dritte Patientenpopulation, bei der alle etablierten Therapien ausgeschöpft sind, wäre gemäß Therapiehinweis eine Population, die mit Aliskiren behandelt werden könnte. Wie kann denn vor dem Hintergrund, dass Sie sagen, dass die etablierten Therapien ausgeschöpft sind – sowohl ACE-Hemmer als auch Kalziumantagonisten –, die Kombinationstherapie mit Amlodipin, die Sie bewertet haben wollen, überhaupt eine Therapieoption darstellen? Da wird ja dann mit einer Therapie kombiniert, die, wie Sie selbst gesagt haben, vorher schon ausgeschöpft wurde. Wie kann es dann sein, dass der Vergleich, egal ob fix oder lose, noch Amlodipin enthält? Das erschließt sich mir nicht.

Mit der gleichen Berechtigung, wie Sie sagen, man könne dann doch noch einmal auf die Kombination von Aliskiren und Amlodipin umsteigen, obwohl Amlodipin vorher schon ausgeschöpft wurde, kann man natürlich auch sagen, es könnte im Vergleich auch wieder ein ACE-Hemmer genommen werden, selbst wenn das schon ausgeschöpft wurde. Also mir erschließt sich diese Logik nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sauer.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Der Therapiehinweis besagt – ich habe ja original aus dem Therapiehinweis zitiert –: In der Relation zwischen Nutzen und Preis, also als Hinweis auf die Wirtschaftlichkeit, ist Aliskiren dann eine Option, wenn die etablierten Therapien, und zu denen zählt ja ohne Zweifel Amlodipin auch als Monotherapie oder in Kombination mit einem ACE-Hemmer usw., ausgeschöpft sind. Wenn ein Patient mit Aliskiren alleine eben gerade nicht erschöpfend zu behandeln ist, wüsste ich nicht, warum man danach nicht Amlodipin mit Aliskiren – und das ist ja Rasilamlo[®] – kombinieren könnte.

Herr Dr. Kaiser:

Dazu noch einmal meine Frage: Sie sagen, Amlodipin war vorher schon Bestandteil und war schon ausgeschöpft. Nachdem das ausgeschöpft ist, würden Sie – das ist ja Ihre Aussage – auf eine Aliskiren-Monotherapie gehen. Es ist übrigens eine interessante Interpretation des Therapiehinweises, von einer möglicherweise Vier- oder Fünffach-Kombinationstherapie, die ausgeschöpft war und den Blutdruck nicht ausreichend gesenkt hat, auf eine Aliskiren-Monotherapie zu gehen. Dazu steht nichts in dem Therapiehinweis. Da ist von Monotherapie nicht die Rede, sondern nur davon, dass Aliskiren eine Therapieoption darstellt. Aber einmal vorausgesetzt, es wäre so und Sie würden umstellen: Für diesen Fall sagen Sie nun, man könne ein Präparat, ein Arzneimittel, wieder in Kombination heranziehen, das vorher schon Bestandteil war und ausgeschöpft wurde. Aber das könnte ich dann doch genauso gut mit ACE-Hemmern machen. Ihre Logik erschließt sich mir da überhaupt nicht.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Die fixe Kombination zwischen Aliskiren und Amlodipin war vorher nicht Bestandteil.

Herr Dr. Kaiser:

Nichtsdestotrotz können Sie aber doch nicht, nachdem Aliskiren bei einer Population gemäß Ihrer Annahme nicht ausreichte, in einer Therapie einen weiteren Wirkstoff, nämlich Amlodipin, wieder einsetzen, erst einmal egal, ob in einer fixen Kombination oder in einer losen Kombination, obwohl seine Gabe vorher schon nicht ausreichend zum Erfolg geführt hat. Ansonsten könnten Sie das doch auch mit ACE-Hemmern machen. Wo unterscheiden sich denn da Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer?

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Ich bleibe dabei: Wenn vorher ein ACE-Hemmer in Kombination mit Amlodipin in der Therapie ausgeschöpft ist, dann würde man das nicht mehr tun. Aber wenn vorher Amlodipin in der Kombination mit Aliskiren in der Behandlung eines Patienten noch nicht zum Einsatz gekommen ist, dann ist das eine Therapieoption.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Wortmeldungen? – Dann würde ich gerne zu Punkt 3 kommen:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Wollen Sie dazu ergänzend ausführen? – Herr Klatt.

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):

Bei der Darstellung des Zusatznutzens gegen die von uns gewählte Vergleichstherapie handelt es sich im Wesentlichen um eine Verbesserung der Einnahmetreue der Patienten, in der Literatur auch unter Begriffen wie Compliance oder Adherence beschrieben. Das Problem der Einnahmetreue bei den Patienten wird am ehesten durch den Satz beschrieben: Drugs do not work in patients who don't take them.

Die Einnahmetreue per se ist nicht nur von uns als Problem erkannt worden, auch die WHO hat sich bereits vor einigen Jahren intensiv mit diesem Thema beschäftigt und hat 2003 einen Report zur Bedeutung der Einnahmetreue bei chronischen Erkrankungen herausgegeben, in dem man sich aus vielen Blickwinkeln mit dieser Thematik beschäftigt hat. Unter anderem kommt die WHO in diesem Report zu dem Schluss, dass es sich bei der sogenannten Poor Adherence um ein weltweites und gravierendes Problem von einer – Zitat – „striking magnitude“ handelt. Insbesondere wird auf die Folgen einer eingeschränkten Einnahmetreue verwiesen, nämlich auf schlechtere Ergebnisse bei der Behandlung sowie auch auf gestiegene Gesundheitskosten in den einzelnen Gesundheitssystemen. Herausgestellt wird in diesem Report auch explizit die Notwendigkeit, die Einnahmetreue insgesamt zu verbessern, da eine Verbesserung der Einnahmetreue möglicherweise einen viel größeren Erfolg für die Volksgesundheit insgesamt haben könnte als die Weiterentwicklung von einzelnen spezifischen Interventionen.

Nun ist Einnahmetreue insgesamt ein sehr komplexes Konstrukt, welches von verschiedensten Komponenten und für den jeweiligen Patienten individuell determiniert wird. Hierzu zählen

persönliche Charakteristika wie Bildung, sozioökonomischer Status, Einstellung gegenüber Gesundheit und Krankheit, Eigenverantwortung und viele andere Merkmale. Daneben spielen auch das Gesundheitswesen und die Versorgung eine Rolle, zum Beispiel der Zugang zu bestimmten Innovationen, und natürlich eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung.

Neben diesen Faktoren, die die Einnahmetreue beeinflussen, gibt es aber auch eine weitere Komponente, nämlich die Tablettenlast, also die Anzahl von Arzneimitteln, die ein Patient einnehmen muss, was gerade bei älteren und multimorbiden Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Es gibt in der Literatur vielfältige Untersuchungen, die zeigen, dass die Einnahmetreue mit steigender Tablettenlast sinkt und deswegen eine rationale Arzneimitteltherapie im Einzelfall nicht mehr unbedingt gewährleistet ist. Eine Reduktion der Tablettenlast wäre insofern ein durchaus relevanter Faktor für den einzelnen Patienten, um den gewünschten Therapieerfolg mit einer beliebigen Arzneimittelintervention zu erreichen.

An dieser Stelle können wir als forschendes Arzneimittelunternehmen diesen Prozess unterstützen, zum Beispiel durch die Entwicklung von Fixkombinationen für Patienten, die mit einer Kombination aus verschiedenen Wirkstoffen behandelt werden müssen. Indem wir hier die Tablettenlast senken, können wir die Einnahmetreue verbessern.

Der zu erwartende Vorteil bei der Einnahmetreue für Rasilamlo® ist nicht in prospektiven klinischen bzw. kontrollierten Studien untersucht worden. Das hat unter anderem methodische Gründe. Während wir grundsätzlich natürlich der Meinung sind, dass die meisten Parameter in prospektiven klinischen Studien, also in RCTs, untersucht werden sollten, spielt die Compliance und Adherence eine gewisse Sonderrolle, weil alleine durch die Teilnahme an einem RCT bereits eine positive Patientenselektion für eine solche Untersuchung vorgenommen wird. Insofern ist diese Population nicht repräsentativ für die Patienten in der Versorgungssituation. Es gibt hier einen Unterschied im Vergleich zu anderen klinischen Parametern, sodass man zur Bestimmung der Einnahmetreue, die man an verschiedenen Parametern messen kann, durchaus auf andere Methodiken zurückgreifen kann, wie zum Beispiel auf observationale Kohortenstudien oder retrospektive Datenbankanalysen, mit denen man sehr große Patientenzahlen entsprechend beurteilen kann.

Diesen Ansatz haben wir im Dossier für Rasilamlo® auch dargestellt. In der vorgelegten Literaturrecherche haben wir insgesamt 15 Studien identifiziert, die sich mit der Fragestellung der Einnahmetreue von Fixkombinationen versus freien Kombinationen in der Behandlung der Hypertonie beschäftigten. Hierbei zeigte sich ein stabiler Vorteil zugunsten der Fixkombinationen. Stellvertretend seien hier die beiden Metaanalysen von Gupta und Mitarbeitern und Bangalore und Mitarbeitern genannt, in denen ein Compliance-Vorteil von 21 Prozent bzw. 24 Prozent zugunsten der Fixkombinationen ermittelt worden ist. Diese Compliance-Vorteile gingen in diesen Studien überwiegend einher mit einer besseren Blutdrucksenkung, höheren Quoten beim Erreichen einer Blutdruckeinstellung auf den vorgegebenen Zielwert sowie in einigen Studien auch mit verringerten Hospitalisierungsquoten und insgesamt niedrigeren Behandlungskosten.

Abschließend sei noch darauf verwiesen, dass der Einsatz von Fixkombinationen in der Behandlung der arteriellen Hypertonie auch Einzug in die Leitlinien von verschiedenen Fachgesellschaften gefunden hat, zum Beispiel in die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga, der amerikanischen JNC 7 Guideline sowie auch der kombinierten ESH/ESC-Leitlinien. Dort wird der Einsatz von Fixkombinationen gegenüber den jeweiligen freien Kombinationen bei Patienten, die mit mehreren Wirkstoffen behandelt werden müssen, explizit empfohlen.

All diese Befunde zusammengenommen unterstützen den Einsatz von Rasilamlo® bei Patienten in dem eben von Herrn Sauer dargestellten Kollektiv. Aus diesem Grunde beantragen wir für dieses Patientenkollektiv einen Zusatznutzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Klatt. – Gibt es dazu Ergänzungen? Herr Höhne? – Nein. Vfa? – Nein. Fragen? – Ja. Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe eine Frage zum Zusatznutzen. Den Zusatznutzen leiten Sie ja daraus ab, dass sich die Tablettenlast reduziert. Meinen Sie nicht, dass vielleicht noch andere patientenrelevante Endpunkte nachzuweisen wären, um nach AMNOG einen Zusatznutzen zu bewerten? Mit der Multikausalität verhält es sich ja in Registerstudien, die Sie heranziehen und in denen das beschrieben wurde, schwierig. Haben Sie anhand von RCTs zum Beispiel Daten zur Lebensqualität? Das könnte man ja auch abbilden.

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):

Danach haben wir bei der vorliegenden Vergleichstherapie nicht speziell gesucht. Dieser Frage ist nicht systematisch nachgegangen worden. Wir haben uns bei der Literaturrecherche überwiegend auf den Compliance-Vorteil fokussiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Daran ansetzend: Es gibt ja systematische Übersichten, ob die Auswirkungen von Compliance und Adhärenz tatsächlich mit den patientenrelevanten Endpunkten korrelieren. Es scheint ja manchmal so ein bisschen selbstevident zu sein: „Wenn höhere Compliance, dann werden auch patientenrelevante Endpunkte häufiger erreicht“, aber so ganz richtig ist das nicht. Es gibt durchaus unterschiedliche Ergebnisse. Einige systematische Übersichten zeigen durchaus andere Ergebnisse, und zwar dahingehend: bessere Compliance – schlechteres Therapieergebnis. Haben Sie sich damit beschäftigt? Wie ist das konkret bei Blutdruck? Wie ist das konkret beim Einsatzgebiet für Aliskiren/Amlodipin-Fixkombinationen? Haben Sie dazu die Literatur aufbereitet?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie vor der Beantwortung dazu ergänzend fragen, Frau Faber? – Bitte. Dann kann Herr Klatt Ihre Frage mitbeantworten.

Frau Dr. Faber:

Nur ganz kurz: Sie bevorzugen immer den Begriff Compliance. Die moderne Begrifflichkeit bezieht sich aber auf die Einbeziehung der Patienten. Man spricht da eher von Adherence. Vielleicht würde die Literatur dazu im Sinne von „shared decision making“ sogar völlig andere Ergebnisse bringen. Uns hat es verwundert, dass Sie, wenn Sie auf diese Problematik abheben, mit einer etwas veralteten Begrifflichkeit arbeiten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Klatt.

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):

Ich beginne mit der zweiten Frage. Wie ich vorhin eingangs dargestellt habe, ist uns sehr wohl bewusst, dass in der Literatur ein Unterschied zwischen Compliance und Adherence besteht und dass dahinter auch verschiedene Konstrukte stehen. Deswegen habe ich versucht, hier insgesamt den deutschen Begriff Einnahmetreue zu verwenden. Bei der Literaturrecherche sind beide Begrifflichkeiten entsprechend berücksichtigt worden. Der Anmerkung geben wir natürlich völlig recht, dass eigentlich die Adherence im engeren Sinne das modernere Therapiekonzept ist.

Zur Frage von Herrn Kaiser: Wie bereits ausgeführt, haben wir für Rasilamlo® explizit keine Langzeitdaten vorliegen. Diesbezüglich konnten wir in dem Dossier auch keine Daten darstellen, die sich speziell dieser Thematik widmen. Insofern kann ich die Frage an der Stelle nicht beantworten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Aus der Forschung zu Adhärenz ist ja bekannt, dass es durchaus unterschiedliche Ergebnisse bezüglich höherer oder niedrigerer Adhärenz und Therapieerfolg – ja oder nein – geben kann. Das ist ja untersucht.

(Herr Dr. Klatt nickt)

– Da nicken Sie. Das ist auch unstrittig. Es handelt sich ja um veröffentlichte systematische Analysen.

Handelt es sich also um eine Vermutung, die Sie für die Fixkombination von Aliskiren/Amlodipin haben, die Sie aber selber durch Daten nicht stützen können?

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):

Vor dem Hintergrund der Literatur, die wir gesichtet haben, gebe ich Ihnen recht, dass es durchaus auch einzelne Übersichtsarbeiten gibt, die eine negative Korrelation nachweisen. Insgesamt sind wir aber der Auffassung, dass die überwiegende Anzahl der Literatur das positive Outcome entsprechend unterstützt. Es gibt sicher einzelne Studien, die davon abweichen; das ist vollkommen richtig. Insofern ist das irgendwie auch eine Frage der Bewertung, wobei wir, wie gesagt, der Ansicht sind, dass die in der Literatur publizierten Studien überwiegend auf eine positive Korrelation zwischen der Einnahmetreue und einem positiven Outcome hinweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich habe noch eine Nachfrage. Sie haben eben gesagt, dass es methodisch schwierig sei, das in Studien – ich vermute: in randomisierten Studien; das haben Sie, glaube ich, auch gesagt – zu untersuchen. Das teile ich so nicht ganz. Es gibt durchaus Beispiele, wo das untersucht worden ist. Da muss man eben sehen, wie man das mit den Ein- und Ausschlusskriterien macht. Sicherlich wird das nicht in den engen Populationen der Zulassungsstudien möglich sein.

Aber die Aussage, die Sie in dem Zusammenhang getroffen haben, es sei eine Positiv-Selektion und dadurch würde man möglicherweise bestimmte Ergebnisse nicht sehen können, macht mich ein bisschen stutzig; denn wenn Sie das sagen, gilt das natürlich für eine randomisierte, kontrollierte Studie zu patientenrelevanten Endpunkten direkt genauso. Da haben Sie möglicherweise auch eine Positiv-Selektion. Dann ist fraglich, ob Sie die Ergebnisse, die Sie in dieser Studie sehen, tatsächlich auf das zu behandelnde Kollektiv übertragen können. Damit muss man, glaube ich, ein bisschen vorsichtiger sein. Die Studie muss natürlich so angelegt sein, dass für die interessierende Population auch entsprechende Aussagen getroffen werden können. Aber das kann man natürlich mit der Compliance-Fragestellung genauso machen.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma):

Wenn ich kurz etwas dazu anmerken darf: Es geht nicht primär um die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Wenn man das Thema Compliance in randomisierten und kontrollierten Studien untersucht, dann ist die Situation für den Patienten einfach eine andere, weil er sich in einer Studie befindet, in der bestimmte Maßnahmen wie eine stärkere Betreuung etc. gegeben sind. Dadurch sind die Ergebnisse in Richtung mehr Compliance der Patienten einfach verzerrt. Das ist aber nicht primär eine Frage der Ein- und Ausschlusskriterien – die muss man natürlich auch passend wählen, um repräsentativ zu sein; da gebe ich Ihnen vollkommen recht –, sondern das ist primär dem Studien-Setting geschuldet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Es geht natürlich nicht nur um die Ein- und Ausschlusskriterien. Es gibt noch sehr viele andere Punkte: Wie oft finden Arztbesuche statt? Sind das Arztbesuche, die der normalen Praxis

entsprechen? Gibt es klinische Visiten, die wegen der Studie gemacht werden? Das ist für solche Fragestellungen schon durchaus unterschiedlich gemacht worden.

Und noch einmal: Wenn Sie das jetzt so sagen – die werden besser betreut; da wird dies mehr gemacht und das mehr gemacht –, dann frage ich mich natürlich, wie Sie die Ergebnisse von solchen Studien überhaupt auf die Population übertragen wollen. Das gilt doch nicht nur für Adhärenz. Das gilt damit doch für alle Endpunkte, wenn Sie die Behauptung aufstellen, die Ergebnisse würden verzerrt, weil die Patienten besser betreut werden, und nicht nur für die Adhärenz.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Wasmuth noch einmal.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma):
Würden Sie denn so weit gehen und direkt die Sinnhaftigkeit von klinischen Studien hinsichtlich der Übertragbarkeit infrage stellen?

Herr Dr. Kaiser:
Nein, das mache ich nicht. Sie machen das. Das ist doch mein Petitum dabei. Ihr Kollege hat doch eben gesagt, dass das aus den und den Gründen methodisch schwierig zu untersuchen sei, nämlich genau wegen der Positiv-Selektion, der Beeinflussung etc. Vor einer solchen Aussage würde ich warnen, weil die natürlich für alle anderen Untersuchungen und Untersuchungsergebnisse genauso zutreffen kann. Man muss sich für die konkrete Fragestellung überlegen, wie man aussagekräftige Studien macht. Aber es ist doch nicht ausgeschlossen – dafür gibt es ganz viele Beispiele –, dass man diese Adhärenz-Fragestellung auch in vernünftigen randomisierten Studien untersucht, und zwar zuverlässig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Gut. Ich glaube, die Diskussion ist jetzt weitgehend geführt. Ich würde gerne weitergehen und bitte Frau Günther.

Frau Günther:
Unabhängig vom Langzeitvorteil durch eventuell verbesserte Adhärenz: Gibt es denn überhaupt Studien zum Wirkstoff Aliskiren, die patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersuchen?

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):
Aliskiren als Monosubstanz ist in einem breiten Studienprogramm untersucht worden, das sich primär an den Erfordernissen der Zulassungsbehörde orientiert hat. Zurzeit läuft allerdings ein breit angelegtes Studienprogramm, in dem Aliskiren als Monotherapie bzw. im älteren Setting bei verschiedenen Patientenpopulationen auf kardiovaskuläre Endpunkte getestet wird. Diese Ergebnisse liegen aber zum größten Teil noch nicht vor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Teupen.

Frau Teupen:
Ich muss zur Klärung noch einmal fragen: Der von Ihnen postulierte Zusatznutzen bei der Einnahmetreue – das ist ein schwieriger Begriff; der Adhärenz-Begriff ist da doch vorzuziehen – ist im Prinzip nicht an Studien aus der Versorgung mit Rasilamlo[®] festgemacht worden, sondern Sie beziehen das quasi aus anderen Studien, die andere Sachen untersucht haben, auch andere Arzneimittel, andere Wirkstoffe?

Da möchte ich noch einmal ansetzen und sagen: Man weiß ja auch, dass Effekte in klinischen Studien in der Versorgung oft nicht mehr nachweisbar sind. Das ist vielleicht noch ein Hinweis, dass die Adhärenz eben ein großer Komplex ist, der unterschiedliche Faktoren beinhaltet, die man wirklich gut nachprüfen könnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Keine Beantwortung?

(Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma): Ich weiß nicht, war das eine Frage?)

– Herr Klatt, bitte.

Herr Dr. Klatt (Novartis Pharma):

Es gibt keine direkten Daten aus der Versorgungssituation zu Rasilamlo[®], sondern wir haben uns in dem Dossier auf analoge Beispiele von anderen Fixkombinationen versus Freikombinationen aus dem Bereich arterielle Hypertonie bezogen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann würde ich gerne zu Punkt 4 übergehen:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

- Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Herr Sauer, Sie hatten gesagt, Ihr Zusatznutzenantrag beziehe sich nur auf diese dritte Gruppe. Deckt sich das mit den Zahlen, die Sie in Ihrem Dossier haben, Herr Wasmuth? Oder haben Sie da größere Zahlen?

Herr Wasmuth (Novartis Pharma):

Nein. Im Dossier beziehen wir uns jeweils in dem entsprechenden Kapitel, in dem das abgefragt wird, bezüglich der Zielpopulation auf die von Herrn Sauer genannte Gruppe III. Daraus ergeben sich eben 74.000 GKV-Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es dazu Fragen? – Das ist nicht der Fall. Gut. Dann zu Punkt 5.

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das ist, glaube ich, unstrittig. – Herr Wasmuth.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma):

Nur noch eine kurze Anmerkung dazu: In der Bewertung des IQWiG wurde angeführt, dass hier eine Preiserhöhung stattgefunden habe. Das ist nicht der Fall. Die Veränderung des Preises für das Präparat ergibt sich schlicht und ergreifend aufgrund gesetzlicher Grundlagen: Der Abschlag in Höhe von 0,85 Prozent, den der Großhandel auf Präparate gibt, die unter den Versorgungsauftrag der GKV fallen, ist nämlich einfach weggefallen. Nicht wir haben also von uns aus aktiv den Preis irgendwie verändert, sondern das hat sich qua gesetzlicher Regelung ergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Infolge, ja. Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Nein. Gibt es Ihrerseits Anmerkungen? – Ja, Herr Höhne.

Herr Dr. Höhne (Daiichi Sankyo):

An Herrn Kaiser eine kurze Frage: Wie würden Sie Adhärenz in einer RCT abbilden? Wenn man auf eine Fixkombination übergeht und die Frage untersucht, inwieweit das für die patientenrelevanten Endpunkte interessiert, heißt es ja, dass man eine Fixkombination und die patientenrelevanten Endpunkte in zwei Fragestellungen umsetzt: Inwieweit verbessert eine Fixkombination die Adhärenz? Inwieweit verbessert die Adhärenz die patientenrelevanten Endpunkte? Ich würde gerne Herrn Kaiser bitten, mir eine Antwort zu geben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Das werde ich gerne machen, auch wenn das hier natürlich keine Studienberatung ist. Es geht eben nicht um die Frage: Ist der Prozentsatz Adhärenz größer oder geringer? Darum geht es eben nicht. Es geht vielmehr um die Frage: Ist durch die postulierte höhere Adhärenz ein besserer Therapieerfolg gesichert? Das heißt, Sie machen eine randomisierte Studie zu Fix- versus Lose-Kombinationen und schauen sich dann an, wie zum Beispiel die Therapieerfolge nach fünf Jahren sind, also eine Therapiestrategie, die mit einer fixen Kombination möglich ist, versus einer, die nur mit einer losen Kombination möglich ist.

Herr Dr. Höhne (Daiichi Sankyo):

Wie messen Sie die Adhärenz?

Herr Dr. Kaiser:

Es geht mir nicht um Adhärenzmessung, sondern um die Behauptung: Wenn die Fixkombination versus der losen Kombination eingesetzt wird, gebe es einen besseren Therapieerfolg. Mir geht es nicht um einen Prozentsatz von Tabletteneinnahme, sondern mir geht es darum: Entstehen weniger Herzinfarkte? – Wie Sie Herzinfarkte messen, wissen Sie ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann schließe ich die Anhörung.

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen. Wir werden Ihre Ausführungen jetzt in unsere weiteren Überlegungen einbeziehen. Einen schönen Tag noch!

(Schluss der Anhörung: 10.47 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: 2011-D-007
(Kombination Aliskiren/Amlodipin)**

Datum: 14.03.2011

Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Indikation für die Recherche:

essentiellen Hypertonie (Kombination Aliskiren/Amlodipin/HCT)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer, Thiaziddiuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „essentielle Hypertonie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005 - 2011 eingeschränkt und die Recherche am 26.05.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 77 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Zwei weitere Publikationen wurden in der Handrecherche eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

	ACE-Hemmer	Thiaziddiuretika	Kalziumantagonisten (Dihydropyridintyp)
IQWiG A05-09	<p>In den eingeschlossenen Studien untersuchten Einzelsubstanzen (in Klammer: Studientitel):</p> <p>Lisinopril (ALLHAT , 2002) Captopril (UKPDS-39, 1998) Ramipril (AASK, 2002) Enalapril (ABCD, 1998) Enalapril oder Imidapril oder Lisinopril (JMIC-B, 2004)</p> <p>Keine explizite Aussage zum Unterschied der ACE-Hemmer.</p>	<p>In den eingeschlossenen Studien untersuchten Einzelsubstanzen (in Klammer: Studientitel):</p> <p>Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid (HAPPHY, 1987) Bendroflumethiazid (MRC, 1985) Amilorid + Hydrochlorothiazid (MRC-TMH, 1991) Amilorid + Hydrochlorothiazid (INSIGHT, 2000) Chlorthalidon (ALLHAT , 2002) Chlorthalidon (VHAS, 1997) Chlorthalidon (SHELL, 2003) Hydrochlorothiazid (MIDAS, 1996)</p> <p>Feststellung des IQWiG (S. 210): keine Hinweise auf Unterschiede zw. Einzelsubstanzen (keine bedeutsame Heterogenität in den Meta-Analysen).</p> <p>Verweis auf die Netzwerk-Meta-Analyse von Psaty et al. 2003/Psaty et al. 2004 -> „große Unterschiede zwischen Chlorthalidon und anderen Thiaziddiuretika nicht wahrscheinlich“</p> <p>Verweis auf die Studie von Ernst et al. 2006 -> Beim „Vergleich zwischen Chlorthalidon mit Hydrochlorothiazid (zeigten sich) jedoch signifikante Vorteile zugunsten von Chlorthalidon bezüglich der nächtlichen und der 24-Stunden-Blutdrucksenkung.“</p>	<p>In den eingeschlossenen Studien untersuchten Einzelsubstanzen (in Klammer: Studientitel):</p> <p>Amlodipin (ALLHAT, 2002) Amlodipin (VALUE, 2004) Verapamil (VHAS, 1997) Lacidipin (SHELL, 2003) Lacidipin (ELSA, 2002) Nifedipin (MIDAS, 1996) Nifedipin (JMIC-B, 2004) Nisoldipin (ABCD, 1998) Nitrendipin (MOSES, 2005)</p> <p>Feststellung des IQWiG (S. 210): keine Hinweise auf Unterschiede zw. Einzelsubstanzen (keine bedeutsame Heterogenität in den Meta-Analysen).</p>

	<p>S. 210 „Dennoch wurde für den vorliegenden Bericht ein Klasseneffekt der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war. Es wurden daher zunächst gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt.“</p> <p>S. 211 „Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung schien eine Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe, differenziert nach Wirkstoffen, nicht erforderlich. Die eingangs zugrunde gelegte Annahme eines Klasseneffekts der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe wurde nicht infrage gestellt, da zu einem überwiegenden Teil Klasseneffekte vorlagen bzw. angenommen werden konnten.“</p>		
Cochrane Reviews	<p><i>Heran et al. 2008</i> „Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension” (Outcome: Blutdrucksenkung, Abbruchrate wg. unerwünschter Ereignisse; keine pat.-rel. Outcomes):</p> <p>Feststellung der Autoren: keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit einzelner ACE-Hemmer</p>	<p><i>Chen et al. 2009</i> „Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension” (Outcome: Blutdrucksenkung, Abbruchrate wg. unerwünschter Ereignisse; keine pat.-rel. Outcomes):</p> <p>Keine Aussagen zu Einzelsubstanzen</p>	<p><i>Chen et al. 2010</i> “Calcium channel blockers versus other classes of drugs for Hypertension” (Outcome: Gesamtmortalität, MI, Schlaganfälle, Blutdrucksenkung, etc.):</p> <p>Keine Aussagen zu Einzelsubstanzen</p>
Meta-Analysen und Reviews		<p><i>Ernst et al. 2010</i> „Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium”:</p> <p>Keine Äquivalenz in der <u>Blutdrucksenkung</u> zwischen Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon bei einer Niedrigdosis-Anwendung von 12,5-25 mg/d. Stat. signifikanter Vorteil zugunsten von Chlorthalidon (über alle eingeschlossene Studien mit Dauer zwischen ≤4 Wochen und ≤52 Wochen) .</p>	

HTA-Berichte	<p><i>Tran et al.(CADTH)2007 „Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation“:</i></p> <p>Anmerkung der Autoren: Die primären Unterschiede zwischen den ACE-Hemmern sind die Zeit bis zum Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer (nicht durch Studiendaten begründet).³</p>	<p><i>Tran et al.(CADTH)2007 „Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation“:</i></p> <p>Keine Hinweise auf Unterschiede zwischen einzelnen Thiaziddiuretika enthalten.⁴</p>	<p><i>Tran et al.(CADTH)2007 „Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation“:</i></p> <p>Es wird lediglich auf die Unterschiede zwischen den Kalziumantagonisten des Dihydropyridintyps und des Nicht- Dihydropyridintyps verwiesen (nicht durch Studiendaten belegt).⁵</p>
Leitlinien	<p><i>European Society of Cardiology „2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension“</i> <i>Mancia et al. 2009 „Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document“</i> <i>NICE CG18 und CG34; National Clinical Guideline Centre/NICE 2011 “Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults“</i> <i>ICSI “Health Care Guideline: Hypertension Diagnosis and Treatment” 2010</i> die Leitlinien unterscheiden lediglich zwischen Wirkstoffklassen. Es sind keine Hinweise auf Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen enthalten. <i>National Heart Foundation of Australia “Guide to management of hypertension 2008“</i> die Leitlinie unterscheidet lediglich zwischen Wirkstoffklassen. Es ist eine Übersicht (ohne Angaben zur Auswahl) zu Wirkstoffen/Dosierungen innerhalb der Wirkstoffklassen enthalten (<u>ACE Hemmer</u>: Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril Perindopril erbumine, Perindopril arginine, Quinapril, Ramipril, Trandolapril; <u>Kalziumantagonisten (Dihydropyridintyp)</u>: Amlodipine, Felodipine, Lercanidipine, Nifedipine; <u>Thiaziddiuretika</u>: Chlorthalidone, Hydrochlorothiazide, Indapamide).</p>		

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library Recherche am 25.05.2011

6 Reviews (DARE) in die Datenbank aufgenommen

Medline (PubMed) (systematische) Reviews und Meta-Analysen Recherche am 26.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search " hypertension "[MeSH Terms]	189064
#5	Search " drug combinations "[MeSH Terms]	52338

³ Der Bericht enthält eine Übersicht über die in Kanada verfügbaren ACE-Hemmer: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril.

⁴ Der Bericht enthält eine Übersicht über die in Kanada verfügbaren Thiaziddiuretika: Chlorthalidon, Hydrochlorothiazid

⁵ Der Bericht enthält eine Übersicht über die in Kanada verfügbaren Kalziumantagonisten: Amlodipin, Felodipin, Nifedipin

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#6	Search "drug therapy, combination"[MeSH Terms]	220035
#7	Search #5 OR #6	268785
#8	Search #4 AND #7	7361
#9	Search #4 AND #7 Limits: Practice Guideline	19
#10	Search #8 Limits: Systematic Reviews	132
#11	Search #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	76
#12	Search #8 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	23
#13	Search #11 OR #12	76
#14	Select 12 document(s)	12
#15	Select 35 document(s)	35
#16	Search "diuretics"[MeSH Terms]	23673
#17	Search "calcium channel blockers"[MeSH Terms]	31208
#18	Search #16 AND #17	1406
#19	Search #16 AND #17 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	22
#20	Search #16 AND #17 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	7
#21	Search #19 OR #20	22
#22	Search "angiotensin converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]	25574
#23	Search #16 AND #22	2485
#24	Search #16 AND #22 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	40
#25	Search #16 AND #22 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	6
#26	Search #24 OR #25	40
#27	Search #17 AND #22	2676
#28	Search #17 AND #22 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	56
#29	Search #17 AND #22 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	20

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#30	Search #28 OR #29	57
#31	Search #21 OR #26 OR #30	83
#32	Search #31 NOT #15	76
#33	Search #4 AND #32	45
#34	Select 13 document(s)	13

Suchschritt 15 und 34: 48Treffer in die Datenbank aufgenommen.

Medline (PubMed), Leitlinienrecherche am 26.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "hypertension"[MeSH Terms]	189064
#5	Search "drug combinations"[MeSH Terms]	52338
#6	Search "drug therapy, combination"[MeSH Terms]	220035
#7	Search #5 OR #6	268785
#8	Search #4 AND #7	7361
#9	Search #4 AND #7 Limits: Practice Guideline	19

#9: 8 Treffer in Datenbank aufgenommen

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 77 Quellen

Literatur:

Chen JM, Heran BS, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD007187.

Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD007185.

Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH, Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens 2010; 23 (4): 440-6.

European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28 1462-536.

Heran BS, Chen JM, Wang JJ, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of potassium-sparing diuretics (that block the epithelial sodium channel) for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD008167.

Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei

Patienten mit essentieller Hypertonie. Abschlussbericht A05-09. Version 1.0 Stand 15.07.2009. Koeln: IQWiG, 2009 .

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Hypertension Diagnosis and Treatment. Stand: 2010. Bloomington: ICSI, 2010 .

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121-58.

National Heart Foundation of Australia. Guide to management of hypertension 2008. Assessing and managing raised blood pressure in adults. Stand: August 2009. Canberra: National Heart Foundation of Australia, 2009 .

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension adults. Stand: Februar 2011. (**draft for consultation**) (Partial Update of Clinical Guidelines 18 and 34). London: National Clinical Guideline Centre, 2011 .

Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A, Coyle D, Coyle K, Myers MG, Wright NLJM. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation (Structured abstract). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2007 .

Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47 (3): 352-8.

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289 (19): 2534-44.

Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292 (1): 43-4.